Über Gehirnveränderungen bei der angeborenen Syphilis.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der venia legendi

einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Dr. Otto Ranke,
Assistent an der psychiatrischen Klinik.

JENA,
Gustav Fischer.
1908.

Inhalt.

		Seite
Einleitung		5
Kap. I.	Material. Technik der Untersuchung. Makroskopische Veränderungen	14
	Histologische Untersuchungen	24
Kap. II.	Verhalten der Pia mater	24
Kap. III.	Verhalten der Gefäße	35
Kap. IV.	Infiltrativ-entzündliche Veränderungen	43
Kap. V.	Hämorrhagische und encephalitische Herde	49
Kap. VII.	Diffuse Veränderungen der Hirnsubstanz. Meningo-ecephalitische Prozesse. Entwicklungsstörungen	57
Kap. VII.	Auftreten lipoider Stoffe in Pia und Hirnsubstanz	67
Kap. VIII.	Beziehungen zwischen histopatholog. Veränderungen und Spirochäteninfektion	73
Kap. IX.	Zusammenfassung der Ergebnisse. Spirochäteninfektion und Trypanosomen-Erkrankungen des Zentralnervensystems	82
Schluß		90
Tafelerklärung		91
Literaturverzeichnis		92

Einleitung.

Wer die zahlreichen, zum Teil mit großem Fleiße und mit Benutzung modernster histologischer Methoden angestellten Untersuchungen über pathologische Veränderungen in den Gehirnen idiotischer Personen studiert, wird sich des Eindruckes nicht erwehren können, daß alle bisherige Bemühung nur sehr geringe Erfolge in der Erkennung und Beurteilung der so verschiedenartigen in Betracht kommenden krankhaften Prozesse gezeitigt hat, ja: je häufiger und eingehender wir uns selber mit dem fraglichen Probleme beschäftigt haben, desto unabweislicher wird sich immer wieder vor uns die Frage erheben: ob wir überhaupt auf dem eingeschlagenen Wege einen der großen angewandten Mühe entsprechenden Erfolg erwarten dürfen? Solange die „Idiotie" als der klinische Ausdruck einer einheitlichen, das Gehirn in der Entwicklungszeit betreffenden Erkrankung betrachtet werden konnte, mochte es eine gewisse Befriedigung gewähren, bei schwersten Graden dieser „Krankheit" weitgehende Zerstörungen der Gehirnsubstanz, bei anderen Formen kleinere, vielleicht mit lokalisierbaren Funktionsausfällen einhergehende Defekte, bei wieder anderen Fällen wenigstens Anomalien in der Windungsbildung des Gehirns aufzufinden. Mit der genaueren Kenntnis der mannigfachen zu „Idiotie" führenden Ursachen und mit der Vertiefung in das Studium der mit Hilfe des Mikroskops

nachweisbaren Gehirnveränderungen zeigte sich aber immer deutlicher, daß wir es mit einer großen Anzahl verschiedenartiger, das Gehirn zu ganz verschiedenen Zeiten seiner Entwicklung betreffenden Krankheitsprozesse zu tun haben. Vornehmlich BOURNEVILLE (1) war es, der von klinischen und anatomischen Gesichtspunkten aus die große Mannigfaltigkeit der Erscheinungen in systematische Gruppen zu bringen versuchte; wie wenig er selber von seinen Einteilungsversuchen befriedigt wurde, sagt er uns deutlich an den verschiedensten Stellen seiner „Recherches".

Andere, nach ähnlichen Gesichtspunkten arbeitende Autoren mußten das Resultat BOURNEVILLE's bestätigen, daß nach unseren heutigen Kenntnissen an eine Einteilung idiotischer Zustände mit gleichmäßiger Berücksichtigung der klinischen Erscheinungen und des anatomischen Befundes nicht zu denken ist, daß allem Anscheine nach eine solche Einteilung sogar als unmöglich bezeichnet werden muß. Bei alleiniger Betrachtung der anatomischen Verhältnisse hat sich ergeben, daß wir — neben zahlreichen Fällen, in denen sich überhaupt keine deutbaren Veränderungen nachweisen lassen — zwei große Gruppen zu unterscheiden haben: Veränderungen, die durch Störungen in der Entwicklung des Keimmaterials bedingt sind, und solche, die durch pathologische Wirkungen anderer Art, welche den das ausgebildete Organ betreffenden Schädigungen an die Seite zu stellen sind, verursacht werden. Diese Gesichtspunkte haben vornehmlich GIACOMINI's (2) bekannter Einteilung der Mikrocephalien zugrunde gelegen; sie sind es, welche MONAKOW (3, 4) und seine Schüler in eingehenden Studien verfolgt haben.

Weitere Untersuchungen lehrten uns aber zweierlei: einmal kommt es nicht selten neben einer eigentlichen Entwicklungsstörung des Gehirns sekundär zu groben Läsionen innerhalb der in ihrer Entwicklung beeinträchtigten Gehirnteile, und umgekehrt läßt sich in vielen Fällen zeigen, daß schwere vaskuläre und entzündliche Prozesse, welche das fötale Gehirn betrafen, in den Nachbargebieten der betroffenen Teile oder auch in weit entfernt liegenden Gegenden Störungen der Entwicklung verursachen; ferner aber ist hervorzuheben, daß unsere heutigen Kenntnisse uns über die Ursachen weder der einen noch der anderen Prozesse bestimmtere Aufschlüsse zu geben vermögen. Bei der Art unseres Untersuchungsmaterials — der Gehirne „idiotischer" Personen — handelt es sich im einen wie im anderen Falle um höchst verwickelte, weit vorgeschrittene, oft

wohl zu definitivem Abschlusse gekommene Prozesse, welche uns zwar zu mancherlei Spekulationen über die ursprünglich wirksamen Faktoren veranlassen mögen, sichere Schlüsse aber — vielleicht von ganz vereinzelten Fällen abgesehen — bisher nicht gestatten.

Um auf die angedeuteten Fragen genauere Auskunft zu erhalten, erscheinen neben dem weiter zu führenden möglichst eingehenden Studium einzelner Idiotengehirne zwei bisher wenig betretene Wege einschlagenswert: der mit möglichst scharf präzisierter und möglichst vereinfachter Fragestellung unternommene experimentelle Eingriff an dem in der Entwicklung befindlichen zentralen Nervensystem höherstehender Organismen, und die systematische Untersuchung eines großen Materials normaler und pathologischer menschlicher Fötalgehirne.

Da äußere Verhältnisse mir bisher Untersuchungen nach erstgenannter Richtung unmöglich machten, bemühte ich mich seit einigen Jahren um die Erwerbung einer möglichst großen Sammlung geeignet konservierter fötaler und kindlicher Gehirne, um an ihnen die normale Entwicklung in ihren feineren histologischen Details und die während derselben den Keim treffenden Schädigungen zu studieren. Bei diesen Bemühungen wurde ich von den Herren Geh. Rat v. Winckel und Dr. Rudolf Hecker in München, sowie Geh. Rat v. Rosthorn und Dr. Kermauner in Heidelberg durch Beschaffung von geeignetem Material in dankenswerter Weise unterstützt.

Wie bereits angedeutet, bedarf es für das beabsichtigte Studium der das sich entwickelnde Gehirn betreffenden Krankheitsprozesse, welche am ehesten uns über die Grundlagen idiotischer Zustände Aufschluß zu geben vermögen, eingehender normal-histologischer Vorarbeiten. Zwar sind — dank den Untersuchungen Flechsig's und seiner Schüler — die gröberen Verhältnisse der Markumscheidung bekannt; zwar existieren eine Anzahl von embryologischen Arbeiten, welche sich mit dem Werden der Hirnarchitektonik befassen — Merk (5), Mihalkovicz (6), Fuchs (7), Vignal (8), His(9) u. a. —; auch einige Detailfragen sind studiert worden, so die Entwicklung der Ganglienzellen und ihrer Kerne — Binswanger (10), Hammarberg (11) —, des gliösen Gewebes — Weigert (12), Paladino (13), Da Fano (14) —; in neuester Zeit versprechen die bei uns und im Auslande mit so großem Eifer betriebenen Untersuchungen über die Bildung der Neurofibrillen eine Fülle interessanter Resultate. Eine Arbeit aber, welche sich eingehender mit der Entwicklung der gesamten das zentrale Nervensystem zusammensetzenden Gewebsbestandteile be-

faßte, welche über die Bildung der Pia mater und die zur Vaskularisation des Gehirns führenden histogenetischen Prozesse, über die feineren Details der Markreifung und der bei ihr beteiligten cellulären Elemente, welche endlich über die ganz besonders schwierige Frage der Deutung der „ektodermalen Stützsubstanz“, über die Umwandlung der embryonalen Stützsubstanz in die offenbar in mancher Beziehung sehr verschiedenartige des fertigen Gehirns und in die eigentliche „Neuroglia“ Aufschluß gäbe — eine solche Arbeit existiert nicht, ja: unsere Unkenntnis über die in Rede stehenden Fragen ließ bisher kaum das dringende Bedürfnis nach einer solchen Arbeit empfinden.

Auch meine Vorstudien zu einer solchen Arbeit, welche sich bisher über gegen 60 fötale und kindliche Gehirne und ein zahlreiches tierisches Fötalmaterial erstreckten, sind von einem Abschlusse noch weit entfernt. Für die vorliegende Arbeit wurden zu eingehenderer Untersuchung nur die Fälle meines Materials ausgewählt, welche mit Sicherheit als luetisch infiziert betrachtet werden dürfen;[1]) die übrigen (fraglich luetischen, in sonstiger Weise pathologisch veränderten und normalen) Präparate sollen dabei nur insoweit herangezogen werden, als sie die für Lues charakteristischen Verhältnisse klarzustellen geeignet erscheinen.

Für die Auswahl gerade des luetischen Materials waren klinische und pathologisch-anatomische Gesichtspunkte maßgebend. Durch die klassischen Werke Fournier's (15) und Hochsinger's (16), sowie durch die zahlreichen Arbeiten ihrer Schüler ist die Kenntnis der schweren Beeinträchtigung, welche die syphilitische Erkrankung des Erwachsenen für die Erzielung einer Nachkommenschaft überhaupt, im speziellen aber: für die geistige Entwicklung lebensfähiger Kinder bedingt, Allgemeingut der Ärzte geworden. Es sei hier nur an die Statistik Jullien's (17) erinnert, welcher unter 162 lebensfähigen Kindern aus 43 syphilitischen Ehen (bei 206 Schwangerschaften) in 50 Proz. der Fälle meningitische, bzw. eklamptische Symptome nachweisen konnte.

Weit weniger sichergestellt ist die speziellere Frage, inwieweit die ererbte Syphilis als Ursache idiotischer Zustände verantwortlich gemacht werden darf. Von deutschen Statistiken, welche

---

[1]) Einen Teil der hier zu beschreibenden Präparate demonstrierte ich am 27. Mai 1906 den südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzten in Baden-Baden. Der Vortrag wurde publiziert im Neurolog. Zentralbl., 1907, Nr. 3 und 4.

sich über ein größeres Idiotenmaterial erstrecken, gibt Binswanger (18) in 9,5 Proz. sichere, in weiteren 12,2 Proz. wahrscheinliche Lues eines der Eltern an; ähnliche Resultate hatten Wildermuth (18) — 11,8 Proz. sicher — und Ziehen (18) — 10 Proz. nachweisbar, weitere 17 Proz. wahrscheinlich. Dagegen hält Bourneville (19) die hereditäre Lues für eine außerordentlich seltene Ursache idiotischer Zustände, in England fand Langdon-Down (18) in 2 Proz., Shuttleworth (18) unter 1000 Idioten nur in 1 Proz. eine Lues der Erzeuger als Ursache der Hirnerkrankung; ähnlich berichtet in Amerika Brown (18) über 1—1,5 Proz. luetischer Erkrankungen.

Diese großen Unterschiede in den verschiedenen Statistiken sind offenbar nur zum kleinsten Teile durch ein verschiedenartiges Material, hauptsächlich dagegen wohl bedingt durch abweichende Anschauungen der einzelnen Autoren über die Begriffsbestimmung der syphilitischen Idiotieformen. Dürfen wir jede „Idiotie" eines von syphilitischen oder syphilitisch gewesenen Eltern gezeugten Kindes auf eine kongenitale Lues desselben zurückführen? Und wenn das der Fall ist, müssen wir stets eine spezifisch syphilitische Schädigung des Gehirns selber annehmen? — Oder gibt es etwa Störungen des Zentralnervensystems, welche durch die luetische Erkrankung anderer Organsysteme, vielleicht des Verdauungsapparates oder durch Schädigungen des gesamten Stoffwechsels und der Ernährung bedingt sind, ähnlich etwa den Gehirnveränderungen, wie sie Schmorl (20) bei Icterus neonatorum gefunden hat?

Weiter wäre zu fragen, ob nicht die syphilitische Erkrankung des Erzeugers zwar zu keiner irgendwie lokalisierten, wohl aber zu einer allgemeinen Schädigung der gesamten Entwicklung führen kann, zu einer „Keimvergiftung", welche das Nervensystem in stärkere oder schwächere Mitleidenschaft zöge? Einen sehr ausgesprochenen, wohl hierher gehörigen Fall hat Ilberg (21) veröffentlicht. Leichtere und leichteste Grade solcher Bildungsstörung ließen sich denken, bei denen schließlich nur eine Schwäche, eine Überempfindlichkeit des Nervensystems gegenüber den Ansprüchen, welche Entwicklung und Funktion stellen, anzunehmen wäre; Erwägungen derart haben offenbar Bresler (18) zu der Anschauung geführt, daß neben den eigentlichen kongenital-syphilitischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems noch eine eigene „syphilitische Idiotie" angenommen werden müsse, „welche nicht direkt durch Infektion oder Intoxikation des wachsenden Gehirns verursacht, sondern durch allgemeine Schwäche des Nervensystems, durch eine metasyphilitische konstitutionelle Entartung bedingt ist."

Endlich dürfte es von nicht geringem Interesse sein zu untersuchen, ob wir bei den Fällen von Tabes und progressiver Paralyse, welche sich auf dem Boden einer hereditären Lues entwickeln, neben den gewöhnlichen, für dieselben Krankheiten des Erwachsenen charakteristischen Erscheinungen noch Veränderungen nachweisen können, welche mit Läsionen in den Gehirnen kongenital-syphilitischer Kinder übereinstimmen oder sich doch auf eine Schädigung des Keimes während der Entwicklung zurückführen lassen. Bei dem Versuche einer Beantwortung aller dieser Fragen werden wir natürlich heute, nachdem uns der Erreger der Syphilis bekannt geworden ist, mit besonderem Nachdruck nach der Anwesenheit der Spirochaete pallida zu forschen haben. Findet sich dieser Parasit im kongenital-luetischen Gehirn? Wenn dies der Fall ist: läßt die Art seines Auftretens auf direkte Beziehungen zwischen seiner Anwesenheit und etwaigen krankhaften Veränderungen schließen? Gibt es vielleicht Störungen im Gehirne des syphilitischen Neugeborenen, bei denen wir die Spirochäte vermissen? Können wir sie endlich im Zentralnervensystem bei den sog. metasyphilitischen Erkrankungen auf hereditär-luetischer Basis (bei der juvenilen Tabes und Paralyse) nachweisen?

Ehe ich an der Hand meines Materials auf die eine oder andere der gestellten Fragen eine Antwort zu geben versuche, ist in Kürze auf die Kenntnis einzugehen, welche die bisherigen Untersucher uns über Organveränderungen bei dieser Krankheit übermittelt haben.

Bekanntlich bleibt in schwereren Fällen der kongenitalen syphilitischen Erkrankung kein Organsystem von Veränderungen verschont. In der Haut finden sich die spezifischen Exantheme, Leber, Pankreas, Milz und Nieren, oft auch die Nebennieren, seltener der Darm sind der Sitz weitgehender Veränderungen, in den Lungen finden sich die schon von Virchow beschriebene „weiße Pneumonie“, sowie interstitiell pneumonische und „gummöse“ Prozesse, für die Thymus hat Dubois (22), für die Knochen Wegner (23), für das Gefäßsystem Heubner (24) charakteristische Veränderungen beschrieben. Bei diesen Organerkrankungen handelt es sich vornehmlich um zweierlei Prozesse: um exsudativ-entzündliche, in naher Beziehung zum Gefäßsystem stehende Veränderungen, zu welchen auch die gummösen Neubildungen in den Organen hereditär-luetischer Kinder zu rechnen sind, und um Zellproliferationen, welche eine direkte Beziehung zur Gefäßverteilung vermissen lassen, wie sie besonders in der Leber und Niere beschrieben wurden. Neben derartigen Erscheinungen einer gesteigerten Entwicklung wollen

Stroebe (25) und besonders Karvonen (26) eine weitgehende „Entwicklungshemmung“ in der Niere nachgewiesen haben, welche sich in einer Verminderung der normalen Glomeruli, in dem Vorhandensein fötaler „Pseudoglomeruli“ zur Zeit der Geburt, im Auftreten „neogener“ Gewebszüge im Nierenparenchym äußern und für die Erkennung der fötalen Lues eine große Bedeutung besitzen sollen.

Während die erwähnten Veränderungen in den übrigen Organen schon seit längerer Zeit als im allgemeinen bekannt gelten dürfen, von den verschiedenen Autoren ziemlich übereinstimmend beschrieben worden sind und in letzter Zeit durch den Nachweis der Spirochätenverteilung fast durchweg eine befriedigende Erklärung gefunden haben, galten noch bis in die 90er Jahre hinein die kongenitalsyphilitischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems als etwas Seltenes. In einem Aufsatze von Cnopf (27) aus dem Jahre 1892 werden nur 12 Fälle aus der Literatur aufgeführt. Diese Zahl ist zwar auch für die damalige Zeit viel zu niedrig gegriffen; doch besteht die Angabe des genannten Autors zu Recht, daß die pädiatrischen Lehrbücher seiner Zeit — Bednar (28), Baginsky (29), Gerhardt (30), Henoch (31) — die kongenitale Hirnsyphilis nicht oder doch als etwas noch kaum sicher Konstatiertes erwähnen. In Rud. Hecker's (32) ausführlichen Beiträgen zur Histologie und Pathologie der kongenitalen Syphilis (1898) finden sich überhaupt keine Angaben über Veränderungen des zentralen Nervensystems; in Heubner's (33) bekannter Häufigkeitsskala der von der hereditären Lues betroffenen Organe rangiert das Nervensystem an letzter Stelle.

Unter den pathologischen Hirnveränderungen bei der hereditären Syphilis ist das „Hirngumma“, meist mit weitgehenden meningitischen und meningo-encephalitischen Prozessen vereinigt, am häufigsten beschrieben worden. Nicht selten gesellt sich zu diesen Prozessen die Heubner'sche Erkrankung der größeren Gefäßstämme, welche von Chiari (34) zuerst im Gehirne eines hereditär syphilitischen Kindes gefunden wurde.

Neben diesen „spezifischen“ Erkrankungen ist hier und da die ererbte Syphilis für Entwicklungshemmungen im zentralen Nervensystem verantwortlich gemacht worden. Besonders interessant nach jener Richtung ist der oben bereits erwähnte von Ilberg beschriebene Fall eines wenige Tage alt gewordenen hereditär luetischen Kindes, bei dem der größte Teil des Hemisphären-Markes und der Hirnkommissuren, sowie die gesamte Pyramidenbahn unentwickelt geblieben waren. Entwicklungsstörungen sehr viel feinerer Art will Sibelius (35) im Nervensystem hereditär luetischer Neu-

geborener gefunden haben. Er gibt an, daß die für eine bestimmte fötale Entwicklungsstufe charakteristischen Nervenzellkolonien in den Spinalganglien, welche bei normalen ausgetragenen Neugeborenen nur noch selten vorhanden sind, bei hereditärer Lues in sehr ausgedehntem Maße vorkommen und häufig eigentümliche, atypisch gestaltete Nervenzellen enthalten. Er stellt diese Erscheinung den erwähnten von Karvonen in der Niere bei kongenitaler Lues gefundenen Veränderungen an die Seite und faßt sie als „eine Hemmungswirkung der Syphilistoxine" auf, — „und zwar der Toxine an und für sich; denn ich habe in meinen Präparaten keine Anhaltspunkte für irgendwelche Entzündungsprozesse als ursächliche oder einwirkende Momente in bezug auf die Entstehung der Kolonien und atypischen Ganglienzellen gefunden".

Mehrfach sind ferner Fälle von Hydrocephalien bei syphilitischen Kindern beschrieben worden, bei denen an dem ätiologischen Zusammenhang zwischen Lues und Hirnleiden wegen anderweitiger syphilitischer Hirnveränderungen (besonders Heubner'scher Arteriitis, die auch verschiedentlich als direkte Ursache der Hydrocephalie angesehen wurde) nicht gezweifelt werden konnte.

Zu besonders lebhaften wissenschaftlichen Diskussionen hat die Frage nach encephalitischen Prozessen geführt, welche durch kongenitale Hirnlues bedingt sein sollen. Bekanntlich beschrieb Virchow (36, 37, 38) in den 60er Jahren eine „interstitielle" Encephalitis und Myelitis bei syphilitischen Neugeborenen auf Grund von Befunden (Anhäufung von „Fettkörnchenzellen", besonders in der Marksubstanz), welche von anderen Autoren, besonders von Jastrowitz (39) als für das Gehirn des Neugeborenen normal angesprochen wurden. Da uns die Frage an anderer Stelle ausführlicher beschäftigen wird, mag hier der Hinweis auf dieses Virchow'sche Krankheitsbild genügen.

In den letzten Jahren ist die Untersuchung mittels der Lumbalpunktion, welche für die Erkennung und pathologische Beurteilung der erworbenen syphilitischen und metasyphilitischen Erkrankungen von größter Bedeutung gewesen ist, bei der hereditären Lues mit Erfolg angewandt worden. Die ersten waren Nageotte und Jamet (40), welche unter 36 „Epileptikern" in einem einzigen, höchst wahrscheinlich hereditär syphilitischen Falle eine Lymphocytose des Liquor cerebrospinalis auffanden. Ihnen folgte Babinski (41), der in 2 Fällen von Tabes auf hereditär luetischer Grundlage die gleichen Veränderungen wie bei der Tabes des Erwachsenen nachwies. Systematisch haben die Frage nach Ver-

änderungen im Liquor kongenital luetischer Kinder in Frankreich RAVAUT und PONSELLE (42, 43), in Deutschland TOBLER (44) zu untersuchen begonnen; auf ihre Resultate, welche übereinstimmend den großen diagnostischen Wert dieser Untersuchung zeigen und auf die Möglichkeit einer häufigen Beteiligung der Hirnhäute am hereditär syphilitischen Prozesse hinweisen, werde ich an geeigneter Stelle zurückkommen.[1])

Ein Wort zum Schlusse über den Nachweis der SCHAUDINN'schen Spirochaete pallida im Zentralnervensystem! Wie aus der jüngst erschienenen Bearbeitung der „Spirillosen“ durch SOBERNHEIM in KOLLE-WASSERMANN's Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (45) hervorgeht, ist das Gehirn bisher noch kaum für derartige Untersuchungen verwendet worden. Außer der Mitteilung SCHRIDDE's (46), welcher die Anwesenheit des Lueserregers in der Cerebrospinalflüssigkeit eines hereditär luetischen Säuglings feststellte, und der kurzen Angabe SIMMOND's (47), daß er Spirochäten „im Gehirn“ wie in den anderen Organen nachgewiesen habe, fand ich dort keine Notizen. Der Liebenswürdigkeit Dr. P. RAVAUT's verdanke ich eine Arbeit, welche er gemeinsam mit A. PONSELLE im Bulletin de la Société médical des Hôpitaux de Paris vom 12. Januar 1906 publiziert hat; hier beschreiben die genannten Forscher ausführlich einen Fall von ausgedehnten meningo-encephalitischen Veränderungen bei einem 5 Wochen alt gewordenen hereditär syphilitischen Neugeborenen, bei dem sich reichlich Spirochäten im entzündeten pialen Gewebe, in den Gefäßwänden, zum Teil auch im Lumen der Gefäße fanden, während das Gewebe des Gehirns und Rückenmarks selbst von ihnen frei war. Auch über diesen Fall soll später ausführlicher gesprochen werden, wenn uns die Frage nach den Beziehungen zwischen Spirochätenbefund und krankhaften Veränderungen im Zentralnervensystem beschäftigen wird.

---

[1]) In neuester Zeit berichtete W. KRETSCHMER-Wiesbaden in der deutschen medizin. Wochenschrift (1907, Nr. 46) über zwei Fälle von Lues hereditaria tarda mit positivem Lumbalpunktionsbefunde (Anmerkung bei der Korrektur).

Material. Technik der Untersuchung. Makroskopische Gehirnveränderungen.

Meine Untersuchungen über Gehirnveränderungen bei hereditär luetischen Föten und Säuglingen sind zum großen Teil im Frühjahr und Sommer 1905 im histologischen Laboratorium der Münchener Psychiatrischen Klinik ausgeführt worden; bei ihnen wurde ich durch den Leiter dieses Laboratoriums, Herrn Dr. Alzheimer, mit Rat und tätiger Hilfe in freundlichster Weise unterstützt, wofür ich ihm an dieser Stelle danke.

Den Untersuchungen lag folgendes Material zugrunde:

1. Totgeborene männliche Frühgeburt aus dem 7. Schwangerschaftsmonat. Erstgeburt einer 19jährigen ledigen Kellnerin; Vater unbekannt. Länge: 42 cm, Gewicht: 1550 g, Kopfumfang: 28,0 cm. Keine Spur von Mazeration (die Lebensäußerungen der Frucht sollen bis kurz vor der Geburt angedauert haben! Makulöses Exanthem im Gesicht, am Rücken und an den Streckseiten der Extremitäten.

Lungen, Leber, Milz vergrößert. Pia stark injiziert, im frontalen Teile kleine weißliche Trübungen, am occipitalen Pol leicht verdickt. Hirn fest, weiß, im Nucl. caudatus kleinste Hämorrhagien.

2. Tote weibliche Frühgeburt vom Ende des 7. Monats. Placenta praevia. Mutter: 27jähr. III.-para, stand vor 5 Jahren wegen sekundärer luetischer Erscheinungen in ärztlicher Behandlung.

Länge: 42 cm, Gewicht: 1760 g, Kopfumfang: 28,0 cm. Zahlreiche Blutungen in der pulmonalen Pleura und im Epikard. Verdacht auf weiße Pneumonie. Leber- und Milzschwellung. Trübung der Glisson'schen Kapsel und Vermehrung des zirkumportalen Bindegewebes. Diffuse hauchartige Trübung der Pia. Hirnsubstanz stark hyperämisch. Hämorrhagie von etwa Erbsengröße in der linken Kleinhirnhemisphäre, dicht unter der Pia, sich gegen das Mark zu verschmälernd. Auch im Großhirn, in Rinde und Mark, zahlreiche kleine und kleinste Hämorrhagien.

3. Männliche Frühgeburt aus dem 8. Monat. Lebte eine Stunde. VI. Geburt einer 30jähr. Frau; 4 tote Frühgeburten vorher. Die Mutter während der Gravidität „etwas leidend“.

Länge: 47 cm, Gewicht: 2050 g, Kopfumfang 30,0 cm. Papulosquamöses Syphilid über dem ganzen Körper, besonders stark entwickelt auf dem behaarten Kopf. Rhagaden an den Lippen. Lungen groß, pneumonische Herde. Leber beträchtlich vergrößert. Leichte

Verdickung der Dura; in der Pia, besonders über dem Stirnhirn und über den Fossae Sylvii, beiderseits zahlreiche feinste weiße Knötchen. Hirnsubstanz fest; an verschiedenen Stellen im Großhirnmark kleinste Blutungen.

4. Männliche Frühgeburt aus dem 8. Monat. Das Kind starb unter der Geburt. Länge: 46 cm, Körpergewicht 1880 g, Kopfumfang 30,0 cm. Milz sehr vergrößert, derb, blutreich. Leber- und Nierenschwellung.

Pia im frontalen Teile getrübt, strangförmige Verklebungen mit der frontalen Dura. Hirnsubstanz derb, blaß, kleinste Blutungen im Marke des Kleinhirns.

5. Tote weibliche Frühgeburt aus dem 8. Monat. IV. Geburt; 3 frühe Aborte vorausgegangen. Mutter 34jährig, während der Schwangerschaft angeblich ohne Beschwerden.

Länge: 42 cm, Gewicht: 2050 g, Kopfumfang: 28,0 cm. Vereinzelte, teils prall gefüllte, teils geplatzte Pemphigusblasen auf der Haut von Brust und Rücken, daneben, besonders an den Extremitäten, ein papulo-squamöses Exanthem. Zahlreiche subpleurale und subepikardiale Ecchymosen. Milzschwellung.

Dura leicht getrübt. Pia im Frontalteil durch feine Stränge mit der Dura verklebt. Zahlreiche kleinste Blutungen im Marke des Kleinhirns.

6. Totgeborenes männliches ausgetragenes Kind. Mutter: 22jährige II.-para, fühlte sich während der ersten Gravidität (von anderem Vater!) gesund, gegen Ende der letzten „unwohl".

Länge: 48 cm, Gewicht: 2700 g, Kopfumfang: 32,5 cm. Papulosquamöses Syphilid des Gesichts, besonders um Mund und Nase. Tiefe Rhagade im linken Mundwinkel. Leber- und Milzschwellung, Osteochondritis.

Pia stark hyperämisch, leicht getrübt. Hirnsubstanz blaß, von fester Konsistenz. Blutungen im Kleinhirn.

7. Männliches ausgetragenes Kind. Lebte $^1/_2$ Stunde nach der Geburt. 18jährige Mutter von einem Studenten geschwängert, bei der Geburt des Kindes luetisch im Sekundärstadium.

Länge: 46 cm, Gewicht: 2350 g, Kopfumfang: 31,0 cm. Weiche, vergrößerte Leber. Verdickung der Glisson'schen Kapsel. Milz stark geschwellt, auf der Schnittfläche sehr dunkel. Pia hyperämisch, in toto leicht getrübt, besonders stark über den Sylvi'schen Gruben. Zahlreiche kleinste subpiale Blutungen.

8. Männliches, ausgetragenes Kind, lebte einige Minuten nach der Geburt. I. Geburt; sonst über die Mutter nichts bekannt.

Länge: 51,5 cm, Gewicht: 3210 g, Kopfumfang: 36,5 cm. Ausgebreitetes squamöses Syphilid über den ganzen Körper, besonders reichlich im Gesicht und an der Streckseite der Beine. Nieren vergrößert, stark hyperämisch, weich. Milzschwellung. Trübung des Peritonealüberzuges von Milz und Leber.

Hydrocephalischer Schädel. Dura stark verdickt, im Stirnteil mit der Schädelinnenfläche verwachsen. Pia getrübt, fleckweise leicht verdickt. Hirnwindungen stark abgeplattet. Hirnsubstanz hyperämisch, sehr weich. Ventrikel stark erweitert. Kleine subpiale Blutungen.

9. Totgeborenes, männliches, ausgetragenes Kind. IV. Geburt, 3 Aborte vorausgegangen. Gegen Ende der Schwangerschaft hatte die 28jährige Mutter starke Unterleibsbeschwerden, bis die Kindesbewegungen kurz vor Beginn der Geburt aufhörten.

Länge: 48 cm, Gewicht: 2780 g, Kopfumfang: 32,5 cm. Hochgradige weiße Pneumonie beider Lungen. Milz- und Leberschwellung. In der Schädelhöhle blutig-trübe Flüssigkeit. Dura größtenteils mit dem Cranium verwachsen. Pia weißlich getrübt, stark verdickt, stellenweise — besonders in der Parietalgegend beiderseits — mit der Dura verklebt. Gehirnsubstanz sehr weich, fast zerfließend. Kleine Blutungen in der Pia und im Hemisphärenmark.

10. Männliches ausgetragenes Kind, starb kurz nach der Geburt. Mutter: 22jähr. I.-para, wurde während der Schwangerschaft wegen syphilitischer Hauterscheinungen mit Hg behandelt. Beschwerden sollen während der Gravidität nicht bestanden haben.

Länge: 49 cm, Gewicht: 2600 g, Kopfumfang: 32,0 cm. Haut am Schädel, am Hals und an den Extremitäten von reichlichen Pemphigusblasen bedeckt; vereinzelte Blasen auch in Handtellern und Fußsohlen. Leber und Milz deutlich vergrößert.

Diffuse weißliche Trübung und beträchtliche Verdickung der Pia mater. Gehirn weich, hyperämisch. Kleinste Blutungen in Pia und Hirnstamm.

11. Männliches, lebensschwaches Kind einer I.-para. Über Lues in der Anamnese nichts zu erfahren. Länge bei der Geburt: 48 cm, Gewicht: 2700 g. Tod am 5. Tage an „Schwäche“.

Bei der Sektion fand sich ausgesprochene Osteochondritis. Subpleurale Ecchymosen. Lungen vergrößert, derb, Pleura leicht getrübt. Leber vergrößert, Kapsel verdickt. (In Lungen und Leber zahlreiche Spirochäten.)

Pia stark diffus getrübt, beträchtlich verdickt, am auffälligsten in den frontalen Teilen. Hirnsubstanz fest, blaß, vereinzelte Blutungen in der Großhirnrinde.

12.[1]) Knabe F. K., 5 Wochen alt. Kam als Frühgeburt vom 8. Monat zur Welt, wog damals 2150 g. Mutter angeblich gesund, hatte vom ersten Manne einen 13jährigen gesunden Knaben; vom Vater des jetzigen Kindes vor 2 Jahren eine Totgeburt im 7. Monat, desgleichen im letzten Jahr eine Frühgeburt im 7. Monat, die 2 Stunden lebte.

F. K. soll bei der Geburt einen schuppenden Ausschlag an Händen und Fußrücken gehabt haben, dem angetrocknete Bläschen untermischt waren. Allmählich breitete sich die Schuppung über Beine und Rücken aus, die Haut der Füße blutete. In der 3. Woche stellte sich Behinderung der Nasenatmung ein, das Kind „schnüffelte" viel, schrie beständig.

Im Alter von 20 Tagen wurde es daher in die Münchener Universitäts-Kinderklinik gebracht und dort folgender Befund erhoben: kleines, gering entwickeltes Kind in schlechtem Ernährungszustande. Länge: 48 cm, Kopfumfang: 33,5 cm. Haut im ganzen bräunlich-grau, mit ziemlich dichten Lanugohaaren besetzt. Haut schuppend, am stärksten an den Unterarmen und den Händen, wo sie sich in größeren Fetzen abhebt. Auch an den Füßen stärkere lamellöse Schuppung. Neben den abschuppenden Partien finden sich zahlreiche flache rote Flecken über die ganze Haut verstreut, welche teilweise auf Fingerdruck verschwinden. In der Aftergegend vereinzelte nässende Papeln. Lippen etwas eingekerbt, keine Rhagaden. Im Kieferwinkel, Nacken, in den Achseln und der Leistenbeuge lassen sich zahlreiche harte, kaum linsengroße Drüsen abtasten. An den Brustorganen kein krankhafter Befund. Der Leib ist etwas vorgewölbt; der Nabel leicht prominent, von gelblichen Borken bedeckt. Unterer Leberrand gut zwei Finger breit den Rippenbogen überragend, hart. Die Milz ist als rundlicher. derber Tumor fühlbar, dessen Kuppe $2^1/_2$ Finger breit den Rippenrand überragt. Stühle dünn, breiig, gelblich, ohne Schleim.

In der Klinik wurde eine Schmierkur eingeleitet, dabei auf möglichst sorgfältige Ernährung geachtet. Trotzdem wurden nach einigen Tagen die Stühle schleimig. Am Rumpf und den Extremitäten trat ein aus runden, pfennigstückgroßen, leicht erhabenen Flecken bestehendes Exanthem auf. Die Abschuppung der Haut

---

[1]) Die klinischen Mitteilungen über diesen Fall verdanke ich dem ehemaligen Leiter der Münch. Kinderklinik, Herrn Geh. Rat. H. v. Ranke, das Sektionsprotokoll der Güte des Herrn Geh. Rat v. Bollinger, das Gehirn Herrn Kollegen Narbut; den genannten drei Herren sei auch an dieser Stelle gedankt für Überlassung des interessanten Falles.

in der oben beschriebenen Weise nahm zu. Nach 10tägigem Aufenthalt in der Klinik ließ sich eine entschiedene Besserung des Gesamtverhaltens konstatieren: das Gewicht hatte zugenommen, die Stühle waren nicht mehr schleimig, die Efflorescenzen fast völlig zurückgegangen, der Schnupfen verschwunden. Dagegen zeigte sich die Umgebung des Mundes gerötet, infiltriert, leicht blutend. Bei Druck auf den Sulcus bicipitalis ließ sich krampfhafte Faust-stellung auslösen; spontan bestand dagegen kein Krampf der Finger. Am Tage darauf zeigte sich eine vom Munde ausgehende, bald die ganze linke Brust- und Rückenseite einnehmende braunrötliche, sich teigig anfühlende Schwellung, welche gegen die gesunde Haut mit scharfem, etwas erhabenem, zackigem Rande abschnitt. Das Kind war dabei sehr elend, atmete unregelmäßig, sehr oberflächlich. Die Temperatur betrug 38,0°. Am nächsten Abend, nach weiterer Ausbreitung der Rötung, Kollapserscheinungen. Exitus letalis um $7^1/_2$ h.

Klinische Diagnose: Lues hereditaria. Erysipel (?). Am nächsten Morgen um 10 Uhr Sektion. Aus dem Protokoll mag folgendes mitgeteilt werden: Hypostase der unteren Lungenlappen beiderseits. Leber um $1^1/_2$ Querfinger den Rippenbogen überragend; Kapsel glatt, Zeichnung auf der Schnittfläche undeutlich. Milz groß, Kapsel gespannt; Pulpa weich, nicht verquollen, Follikel deutlich. Nierenzeichnung auf der Schnittfläche verwaschen.

Dura am Schädel adhärent. Pia leicht getrübt, besonders im Stirnteil. Gehirn sehr weich, Windungen abgeplattet. Auf der Schnittfläche ist das Gehirn außerordentlich blaß, ein wenig gelblich, wachsartig, erscheint fast blutleer. Im Ventrikel, in den Zentralganglien makroskopisch nichts Auffälliges. Am hinteren Pole beider Kleinhirnhemisphären rechts eine, links zwei etwa linsengroße, unter der Hirnhaut gelegene schlaffe Cysten mit dunkelbräunlichem Inhalt.

Anatomische Diagnose: Pädatrophie. Hochgradige Anämie. Kleine Hämatome am Cerebellum, dicht unter der Pia gelegen. Decubitus. Icterus. Lues?

Die Untersuchung der von oben genannten Fällen gewonnenen Präparate geschah auf folgende Weise: weniger gut erhaltenes (sehr weiches) Material kam in dem Zustande, wie eine möglichst sorgfältige Sektion es lieferte, in 10 Proz. Formol, in dem es, unter häufigem Wechseln, längere Zeit — mindestens zwei Wochen — verblieb. Dann wurden die bestkonservierten Stücke in 96 Proz. Alkohol übertragen und in diesem ebenfalls unter mehrfachem

Wechseln mehrere Wochen belassen, ehe sie weiter verarbeitet wurden.

Gut erhaltenes Material wurde in Frontalscheiben von 1–3 cm Dicke zerlegt; von diesem kam die eine Hälfte sofort in 96 Proz. Alkohol, die andere in 10 Proz. Formol. Vom Alkoholmaterial ließen sich kleinere Stücke ohne weitere Behandlung in Celloidin einschließen [1]). Die Formolpräparate wurden teilweise zur Herstellung von Gefrierschnitten (nach mehrwöchentlicher Härtung) verwandt; zum Teil wurden kleine Stücke für bestimmte Zwecke in WEIGERT-sche Gliabeize, MÜLLER'sche Lösung, und endlich aus dieser zum Teil wieder in Osmiumsäure gebracht. Gefärbt wurde vor allem mit basischen Anilinfarben (Thionin, Toluidinblau, Chresylviolett, polychromem Methylenblau), sowie mit einer Kombination von eosinsaurem Thionin, einem durch RICH. MAY dargestellten und mir gütigst empfohlenen Farbstoff [2]), und Methylenazur [3]); daneben kamen HEIDENHAIN'S, VAN GIESON'S Färbung, sowie die WEIGERT-sche Methode zur Darstellung der Gefäßelastika an Alkoholpräparaten zur Anwendung; Gefrierschnitte wurden nach HERXHEIMER (auf Fett), mit EHRLICH'S Triacidgemisch und nach MAY-GRÜNWALD, MÜLLER-Präparate uneingebettet nach der Methode von BEVAN-LEWIS untersucht, die mit Osmium behandelten Stücke endlich in Alaun-Carmin-Lösung nachgefärbt. Versuche, mit WEIGERT'S Methode Gliafasern darzustellen, schlugen fehl; dagegen gab die im 1. Bande dieser Zeitschrift, S. 133, Anm., mitgeteilte Modifikation brauchbare Gliafaserpräparate.

Für den Nachweis der Spirochaete pallida wurde die von LEVADITI angegebene Modifikation der CAYAL'schen Silberimprägnation, wie sie von GIERKE (48) ausführlich beschrieben worden ist, an Alkoholmaterial mit gutem Erfolge angewandt. Durch sie gelang es, in 9 Fällen die Diagnose der luetischen Infektion am Gehirnmaterial sicher zu stellen. Einmal (Fall 11) fanden sich Spirochäten reichlich in Leber und Niere, dagegen nicht im Zentralnervensystem, während bei den übrigen Präparaten leider eine Untersuchung der übrigen Körperorgane mittels der Silberimprägnation unterblieb, da die Untersuchungen, wie oben bereits erwähnt, zum großen Teil

---

[1]) Für die Benutzung der exakten NISSL'schen Äquivalentbildmethode ist das Gehirn fötaler und sehr jugendlicher Stadien wegen der mangelnden Markscheidenentwicklung wenig geeignet.

[2]) Noch nicht käuflich zu haben.

[3]) Über die Technik dieser Methode und ihre Verwendbarkeit wird durch MAY demnächst ausführlich berichtet werden.

vor der ersten Publikation von Schaudinn und Hoffmann über den Syphiliserreger gemacht worden sind.

In den beiden Fällen endlich (9 und 10), in welchen die Spirochäten im Gehirn nicht gefunden, in den übrigen Organen aber nicht gesucht worden ist, dürfte die Diagnose der kongenitalen Lues durch Anamnese (Fall 9: 3 Aborte; Fall 10: Syphilid der Mutter während der Schwangerschaft) und durch den makroskopischen Organbefund (Fall 9: weiße Pneumonie, Milz- und Leberschwellung; Fall 10: charakteristisch lokalisiertes pemphigoides Exanthem, Leber- und Milzschwellung) doch in einer an Gewißheit grenzenden Weise wahrscheinlich gemacht worden sein.

Vor einer ausführlichen Mitteilung der feineren histologischen Veränderungen mag in Kürze der oben gegebene makroskopische Befund der Präparate besprochen werden. Meine Untersuchungen erstreckten sich bisher auf die 12 Fälle, bei welchen die Diagnose der kongenitalen Lues völlig sichergestellt erscheinen konnte, und zwar handelt es sich zweimal um Frühgeburten aus dem 7., dreimal um solche aus dem 8. Schwangerschaftsmonat, 5 Kinder waren ausgetragen und starben in der oder kurz nach der Geburt, eines wurde 5 Tage, das letzte endlich $4^1/_2$ Wochen alt.

Von den Präparaten waren 11 ganz frisch und ermöglichten ausgezeichnete Färbungsresultate; nur Fall 9 ließ gewisse kadaveröse Veränderungen an den Nervenzellen erkennen, bot aber für die sonstige Untersuchung keine Schwierigkeiten. Die zahlreich erhaltenen stärker mazerierten Gehirne, bei welchen durch mangelhafte Färbung speziell des Zellprotoplasmas die Beurteilung eventueller Veränderungen erschwert war, wurden bei den folgenden Mitteilungen nicht verwertet.

Wie eine Durchsicht der oben gegebenen Sektionsresultate zeigt, habe ich bei meinen Präparaten irgendwelche ohne weiteres für die Lues charakteristische makroskopisch erkennbare Erscheinungen nicht gefunden. Es fehlten gröbere meningo-encephalitische Prozesse oder gummöse Neubildungen; ein einziges Mal fand sich ein mäßiger Hydrocephalus internus. Eine gelegentlich erwähnte „Verdickung der Dura“, sowie die „Verwachsung der Dura mit dem Cranium“ ist mit großer Vorsicht zu bewerten, da je nach der Reife der Frucht die Differenzierung der Dura Mater vom Periost des Schädels verschieden weit vorgeschritten zu sein pflegt. Auch schien es mir, daß bei sonst „reifen“, nicht syphilitischen Neugeborenen eine individuelle Verschiedenheit nach dieser Richtung besteht. Sehr

weitgehende, sicher pathologische Verwachsungen der Dura mit dem Schädel zeigten nur meine Fälle 9 und 12.

Etwas höheren Wert möchte ich der Bemerkung über Trübung und Verdickung der Pia beimessen. Zwar ist zu beachten, daß die weiche Hirnhaut bei jüngeren Früchten — bis in den 8. Fötalmonat hinein — auch in normalen Fällen „hauchartig getrübt" erscheint, ein Verhalten, über dessen histologische Bedeutung später eingehender zu sprechen ist. Doch werden wir sehen, daß der mehrfach erwähnten fleckweißen Trübung der Pia pathologische Veränderungen zugrunde liegen, vornehmlich dort, wo eine lokale Verklebung der Pia mit der Dura Mater beobachtet wurde. Auffallen muß uns ferner, daß in 5 unserer Fälle diese schon makroskopisch erkennbaren Veränderungen der Pia vornehmlich im frontalen Teil lokalisiert waren; wie wir sehen werden, fanden sich auch gerade an diesen Stellen besonders schwere und weitreichende Rindenveränderungen.

Bekanntlich hat eine ähnliche Bevorzugung des Frontalhirns beim paralytischen Krankheitsprozesse zu mancherlei Erörterungen über eine besondere funktionelle Bedeutung dieser Rindenpartien geführt; ohne aus meinem kleinen Material große Schlüsse ziehen zu wollen, scheinen mir doch die oben genannten Tatsachen, deren Bedeutung übrigens durch Beobachtungen Homéns über Ausbreitung des Krankheitsprozesses bei einigen Fällen von Lues hereditaria tarda (49) bestärkt wird, nicht eben für diese Ansicht, sondern eher für irgendwelche Besonderheiten in der Vaskularisation dieser Teile zu sprechen.

Dreimal erreichte die Verdickung und weißliche Trübung der Pia auffällig hohe Grade; wie wir hören werden, nahmen die betreffenden Fälle (9—11) noch in anderer Beziehung eine gewisse Sonderstellung ein.

Eine eigene Besprechung verdienen die in meinen sämtlichen 12 Fällen erwähnten Blutungen unter der Pia und in der Hirnsubstanz. Bei diesen handelte es sich dreimal um ausgedehntere, ohne weiteres makroskopisch erkennbare hämorrhagische Herde; in den übrigen Fällen mußte der bei Betrachtung mit bloßem Auge erweckte Verdacht durch das Mikroskop sicher gestellt werden.

Diese Blutungen fanden sich meist in den tieferen Markteilen, häufig auch zwischen Pia und Rinde; fünfmal war das Kleinhirn allein oder doch vornehmlich getroffen. Besonders massenhaft fanden sich kleine und kleinste hämorrhagische Herde bei der unter 2. genannten Frühgeburt aus dem 7. Monat. Auch in diesem Falle

war das Kleinhirn bevorzugt; an manchen Stellen ließen sich im Schnitt innerhalb weniger Windungen bis 50 solcher Blutungen unter der Pia, in der Rinde und im oberflächlichen Marke zählen.

Der Befund derartiger Blutungen im Gehirne Neugeborener hat schon früh das Augenmerk der Forscher auf sich gezogen. Für ihre Erklärung wurden in erster Linie — so von Cruveilhier (50), Virchow (51, 52), Weber (53), — rein mechanische Momente, besonders die Wirkung einer Kompression und Verschiebung der Schädelknochen in den Geburtswegen verantwortlich gemacht. Seit den 70er Jahren aber glaubte man nähere Beziehungen dieser Blutungen zur kongenitalen Syphilis zu erkennen. Epstein (54) war, soweit mir bekannt, der erste, welcher einen solchen Zusammenhang annahm und zur Erklärung dieser Erscheinung bereits die Vermutung aussprach, daß eine luetische Kapillargefäßerkrankung bei der Lues hereditaria bestehen möge. Ihm schloß sich Behrend (55) an, welcher 1878 für die durch besonders zahlreiche Hämorrhagien ausgezeichneten Fälle der hereditären Lues den Namen einer Syphilis haemorrhagica neonatorum vorschlug. An einem großen Material hat Mraček (56) die Frage nach dem supponierten Zusammenhang zwischen Lues resp. luetischer Kapillarerkrankung und Hämorrhagien bei der Geburt nachgeprüft. In 132 Fällen sicherer Lues fand er 23 mal Blutaustritte an wenigen Stellen oder in einzelnen Organen vor, 19 mal eine allgemeine Verbreitung der Hämorrhagien, unter diesen wieder 6 mal speziell im Gehirn. Während er die ersteren als „Blutungen bei Syphilis“, durch besondere Erkrankung einzelner Organe, durch acute interkurrierende Krankheiten oder durch Zufälle während der Geburt (Asphyxie, Kompression) bedingt betrachtet, behält er den letzteren die Bezeichnung einer eigentlichen Syphilis haemorrhagica neonatorum vor.

Die Erklärung dieser hämorrhagischen Form der Lues findet Mraček in einer offenbar primären Erkrankung der kleineren und kleinsten Gefäße, welche sich der Betrachtung mit bloßem Auge entzieht. Die auffallendsten Veränderungen fand er in den kleinen und mittleren venösen Gefäßen; er beschreibt sie als einen größeren Kernreichtum und eine Verdickung, bei höherem Grade als eine deutliche Wucherung der Gefäßwände, welche zu einer Verengung des Lumens, auch zu einem völligen Verschlusse dieser kleinen Gefäße führen könne.

Diesen Ansichten Mraček's trat Fischl (57) auf Grund eines freilich weit kleineren Materials entgegen. Da er keine Veränderungen in den Gefäßen hat nachweisen können, meint er, man dürfe

nur von einer „klinischen Diathese" zu Blutaustritten bei der hereditären Syphilis reden.

In letzter Zeit haben sich speziell Schüler HELLER's über die Frage des Zusammenhanges zwischen der hereditären Lues und den Hirnhämorrhagien bei der Geburt, besonders einer Pachymeningitis interna chronica geäußert (— WEYHE (58), DÖHLE (59), SALOMON (60), BONGARTZ (61) —). Auf Grund statistischer und kasuistischer Untersuchungen nehmen sie diesen Zusammenhang an, ohne aber über die Ursachen zu ähnlich sicheren Schlüssen wie MRAČEK gekommen zu sein.

Meine eigenen bisherigen Resultate sind, was den makroskopischen Befund anbelangt, dahin zu formulieren, daß die Hirnblutungen bei Frühgeburten im allgemeinen weder von groben mechanischen Störungen, noch auch von syphilitischen Veränderungen abhängig gemacht werden dürfen, denn sie fanden sich am häufigsten, ja fast konstant bei Föten aus früheren Entwicklungsstadien, welche ohne größere Schwierigkeit, oft fast unbemerkt abgegangen waren, und bei denen zum Teil eine Lues mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. In 23 Fötalgehirnen aus dem 4. bis 6. Schwangerschaftsmonate ließen sich mikroskopisch oder schon makroskopisch Blutungen — meist in den Tiefen der weißen Substanz — 16 mal, also in fast 70 Proz. der Fälle nachweisen. Und zwar fanden sie sich hier oft in sehr großer Anzahl, von mikroskopischer Kleinheit bis zur Größe etwa einer Linse; gelegentlich war neben zahlreichen Hämorrhagien in Rinde und Mark der ganze Ventrikel mit frischem Blut erfüllt.

Anders scheinen die Verhältnisse bei ausgetragenen Neugeborenen zu liegen. Während sich in 8 Fällen von Lues congenita 7 mal Blutungen nachweisen ließen, fand ich sie bei meinem sonstigen Material außer in einigen Fällen von langer und schwerer Zangenentbindung nur ein einziges Mal bei einem Kinde, das als normal gelten konnte, und bei dem die Geburt ohne Schwierigkeiten stattgefunden hatte.

Wenn wir also auf Grund des makroskopischen Befundes allein zu einem Urteil der Hirnblutung bei Neugeborenen zu gelangen suchen, so werden wir sagen müssen, daß bei den Früchten früher Monate der normale Akt der Geburt mit seiner durch Lösung des kindlichen vom mütterlichen Organismus eintretenden gewaltigen Zirkulationsänderung, welche Stellen, die bisher unter geringem Druck standen, in ganz neue Bedingungen versetzt, zu Blutaustritten aus den noch „unreifen" Kapillargefäßen genügt, während bei aus-

getragenen Neugeborenen entweder grobe mechanische Momente oder aber eine besondere Erkrankung hinzutreten muß, um die Erscheinungen der Hirnhämorrhagien zu erklären.

Es wird eine unserer Aufgaben im folgenden sein, zu untersuchen, ob für die Hirnblutungen bei der kongenitalen Lues im speziellen Gefäßveränderungen als Ursache angesehen werden dürfen.

Histologische Untersuchungen.

Im folgenden werde ich in erster Linie eine ausführliche Beschreibung des histologischen Verhaltens meiner Präparate geben. Und zwar erscheint es mir nicht allein wichtig, den histo-pathologischen Prozeß in seiner Gesamtheit darzustellen, sondern auch notwendig, die an verschiedenen Stellen beobachteten Detailveränderungen, die einzelnen auftretenden Elemente, deren Anwesenheit Abweichungen unserer Präparate von dem normalen Verhalten bedingt, möglichst genau zu beschreiben, um auf diese Weise für eine künftige histo-pathologische Differentialdignose hereditär luetischer Hirnerkrankungen, von der heute bei unserer geringen Kenntnis andersartiger fötaler Hirnveränderungen natürlich noch nicht die Rede sein kann, Material beizutragen. Jede einzelne als krankhaft gedeutete Erscheinung wird sodann an der Hand meines normalen Vergleichsmaterials auf ihr tatsächliches Abweichen von der Norm, vermittels Darstellung der Spirochaete pallida auf ihre eventuelle Abhängigkeit von der Anwesenheit des Syphiliserregers untersucht werden müssen.

Kapitel II.

Verhalten der Pia mater.

Zuerst werden eventuelle mikroskopische Veränderungen in der weichen Hirnhaut unser Interesse erwecken, deren „Trübung“, „Verdickung“ oder „Verklebung mit der Dura“ bereits bei makroskopischer Betrachtung der Präparate unsere Aufmerksamkeit auf sich zog. In den sämtlichen 12 Fällen bildet die Pia ein auffallend zellreiches, verschieden dicht gefügtes Gewebe von einer oft recht beträchtlichen Dicke. Ihre in der Richtung des Hirnwindungsverlaufes lang gestreckten Maschen werden von Fibroblasten gebildet, welche um die größeren Gefäße und in der äußersten Peripherie (an den Stellen der späteren „Belegzellen“ der Pia) besonders dicht

gelagert zu sein pflegen. Bei diesen Fibroblasten handelt es sich meist um wohlcharakterisierte Gebilde. Sie besitzen einen langgestreckten Körper mit deutlich maschigem, dunkel gefärbtem Protoplasma. Der Kern ist ebenfalls länglich, meist ziemlich blaß, besitzt große Chromatinkörper, eine sehr deutliche Kernmembran; oft liegt er weit vorgeschoben im einen Pol der Zelle. Bei vielen dieser Elemente läßt sich (besonders in den Fällen 3 und 7) eine weitgehende Vakuolisation des Zelleibes beobachten. Bald handelt es sich um eine durchgehende feine Vakuolisation des gesamten Protoplasmas, bei der nur die Netzmaschen gegenüber der Norm sich um das Drei- bis Vierfache erweitern, die Maschenbälkchen meist schwächer färbbar werden; bald ist der ganze Zelleib in eine — oft recht beträchtliche — Anzahl verschieden großer Blasen umgewandelt. Vereinzelte dieser Blasen, besonders von am äußersten Rande der Pia gelegenen Fibroblasten, erreichen mitunter enorme Dimensionen, so daß ihnen ein kleiner Zelleibsrest gelegentlich nur noch schwer nachweisbar anhängt. Schon bei Benutzung der gewöhnlichen Anilinfarbenmethoden zeigt ein genaueres Studium, daß diese Maschen nicht leer sind: sie scheinen von einer ganz blassen, diaphanen Masse angefüllt, enthalten auch wohl neben oder in dieser vereinzelte gröbere, blaßgefärbte Partikel. Sehr schön läßt sich dieser Inhalt durch Färbung mit eosinsaurem Thionin und Nachbehandlung mit Methylenazur darstellen. Diese Methode zeigt, daß die Vakuolen der Fibroblasten mit einer körnigen, sich lebhaft rot-violett (den Mastzellen-Granula ähnlich) färbenden, besonders dicht dem Rande der Vakuolen anliegenden Substanz angefüllt sind. Die Figuren 3, a—d auf Tafel I geben einen ungefähren Eindruck dieses Verhaltens.

Endlich sei erwähnt, daß manche der Fibroblasten durch besonders große, blasse, mit groben Portionen chromatischer Substanz versehene Kerne auffallen. Meist handelt es sich bei diesen Exemplaren um Zellen, deren Leib ebenfalls besonders große Dimensionen angenommen hat. Ich möchte diese Bilder als Vorstadien der Riesenzellenbildung deuten und diese Bildung — mit R. Hertwig (62) — auf ein Mißverhältnis der „Kernplasmarelation" zurückführen. Einige sehr schöne Riesenzellen, in deren einer ich über 50 Kerne zählte, fanden sich ebenfalls in den Fällen 3 und 7. Es handelt sich bei ihnen um große runde oder gestreckte Elemente mit einem deutlich netzigen, an die Fibroblasten erinnernden Protoplasma. Den kernfreien Teil dieser Zellen durchziehen gelegentlich einige Streifen dichterer Substanz. Die Kerne sind länglich

blaß, enthalten 1—2 grobe, dunkel gefärbte Körnchen (Tafel I, Fig. 4, a und b).

Die lockeren Maschen zwischen den beschriebenen Fibroblastenzügen sind ausgefüllt von stellenweise sehr zahlreichen Zellen verschiedener Art. Die größte Zahl derselben scheint einheitlicher Natur und ist recht gut charakterisiert (Tafel I, Fig. 1, a—e). Es handelt sich um teilweise sehr große, meist abgerundete Elemente, einen bald mehr rundlichen, bald mehr eckigen, blaß gefärbten Kern mit 2—3 wohl ausgebildeten, metachromatischen Kernkörperchen enthaltend. Der Zelleib zeigt bei den kleineren Exemplaren — von der Größe eines Leukocyten — eine deutlich blassere Innenzone und einen dunkleren, sich lebhaft färbende feinste Krümelchen enthaltenden Außenrand. Größere Individuen dieser Art weisen gröbere Krümel diffus im Zelleib zerstreut auf; ein Unterschied zwischen Ento- und Ektoplasma ist nicht mehr deutlich; in der Nähe des Kerns treten vereinzelte Vakuolen auf. An anderen Exemplaren finden sich diese Vakuolen in weit größerer Anzahl; nicht selten ist der ganze Zellkörper fein vakuolisiert oder auch in einen einzigen oder in zwei große Hohlräume umgewandelt. Der mit deutlicher Membran versehene Kern ist an solchen größeren Elementen oft eingebuchtet, nieren- bis hufeisenförmig; hier und da finden sich zwei-, wohl auch dreikernige Elemente. An manchen Stellen haben die Zellen ihre runde Form verloren, sind langgestreckt, seltener mit Fortsätzen nach mehreren Richtungen versehen. Die im bisher Gesagten schon ausgedrückte große Ähnlichkeit der in Frage stehenden Elemente mit den bei verschiedenen meningitischen Prozessen des erwachsenen Gehirns, speziell bei der Meningitis tuberculosa so zahlreich vorkommenden „Makrophagen“ [1]) wird dadurch noch größer, daß wir — allerdings nur selten — in einzelnen dieser Zellen innerhalb der Vakuolen aufgenommene zellige Elemente mit deutlich gegen den Leib des „Rezipienten“ abgesondertem Protoplasma bemerken. Nur ganz vereinzelt finden sich im pialen Gewebe derart stark angefüllte Zellindividuen, wie sie unsere Figur 1, e auf Tafel I wiedergibt.

Neben den genannten Elementen, welche in allen untersuchten Fällen bald mehr, bald weniger zahlreich gefunden wurden, lassen sich stets vereinzelte Plasmazellen in der Pia nachweisen. Be-

---

[1]) Vgl. meine Beiträge zur Lehre von der Meningitis tuberculosa in Bd. II von Nissl's Histol. und Histopathol. Arbeiten über die Großhirnrinde.

sonders zahlreich fanden sie sich in den Fällen 3, 6, 7 in den schon makroskopisch deutlicher getrübt erscheinenden Partien der Pia. Ein besonders lebhaft gefärbter, kleiner Zelleib, dunkle Kerne, die nicht ganz selten in Mehrzahl (2—4) vorhanden sind, zeichnen diese Plasmazellen vor denen im Gehirne des Erwachsenen aus. Meist enthält der Kern 4—6 sehr dunkle, große, oft eckige Chromatinschollen, deren Randstellung nur selten so deutlich ist, wie sie bei den gleichen Elementen im erwachsenen Organismus die Regel bildet.

Mastzellen, ebenfalls kleiner, als wir sie beim Erwachsenen zu sehen gewohnt sind, finden sich in den meisten Präparaten vereinzelt. Den Lymphocyten ähnliche Gebilde sind sehr selten. Überall zwischen den geschilderten Zellen lassen sich vereinzelte rote Blutkörperchen nachweisen. Zu ausgedehnteren pialen und subpialen Blutungen ist es in den Fällen 1, 2, 7, 8, 9, und zwar sowohl über Groß- wie Kleinhirn gekommen.

Es erübrigt noch eine kurze Beschreibung der schon makroskopisch im Falle 3 auffallenden feinsten weißlichen Knötchen in den frontalen Teilen der Pia. Bei ihnen handelt es sich um scharf umschriebene Anhäufungen sehr zahlreicher, am ehesten an kleine polymorphkernige Leukocyten erinnernder Elemente, welchen vereinzelte Fibroblasten untermischt sind. Diese Zellen besitzen einen blassen, mit Toluidinblau sich rötlich färbenden Leib und einen ebenfalls hellen, sehr unregelmäßig gestalteten, oft fragmentierten Kern. Diese Knötchen fanden sich vereinzelt in den äußersten Teilen der Pia, zeigten keine deutliche Beziehung zu Blutgefäßen.

In dem gleichen Falle (3), sowie im Fall 7 fanden sich noch piale Herde anderer Art, deren einer in Textfigur 3 dargestellt ist. Es sind dies innerhalb des stark verdickten, zellreichen Gewebes unscharf abgegrenzte Partien, welche bei schwacher Vergrößerung weniger gut gefärbt erscheinen und fast einen nekrotischen Eindruck machen. Bei Immersionsvergrößerung finden wir an diesen Stellen dieselben Elemente, wie sie bisher geschildert wurden (Fibroblasten, „große Rundzellen“, Mastzellen), doch in deutlicher Weise regressiv verändert. Die Kerne sind teils auffallend blaß und chromatinarm, mit undeutlicher Kernmembran, teils dunkel, stark in die Länge gezogen, vereinzelt auch pyknotisch und fragmentiert. Die Zelleiber sind schlecht gefärbt; das sonst so schön netzige Protoplasma der Fibroblasten sieht wie geronnen aus. Plasmazellen finden sich nur am Rande dieser Partie.

Das bisher besprochene Verhalten bieten zwar in verschieden starker Ausbildung, doch im ganzen durchaus übereinstimmend 9

von meinen 12 Fällen (1—8, 12). Recht andersartig erscheint die Pia der Fälle 9, 10 und 11, welche schon makroskopisch durch besonders starke Trübung, Verdickung und Adhärenz der weichen Hirnhaut auffielen. Während es nämlich in den übrigen Präparaten noch kaum zu einer Differenzierung von Bindegewebsfibrillen aus dem Protoplasma der Fibroblasten gekommen ist, tritt uns hier als die hauptsächlichste Veränderung der Pia eine starke Bindegewebswucherung entgegen. Bei 9 und 10 handelt es sich dabei um ein straffes, kernarmes, sich mit Pikrinfuchsin leuchtend rot färbendes kollagenes Gewebe. Die einzelnen Bindegewebsfibrillen sind größtenteils sehr zart, vereinzelte aber, besonders in der Nachbarschaft der größeren Gefäße, besitzen ein auffallend grobes Kaliber.

Ein wenig anders ist die Pia im Falle 11. Hier besteht noch ein weit größerer Kernreichtum zwischen den sich ganz regellos durchkreuzenden Bindegewebsfasern. Die Kerne fallen durch ihre Vielgestaltigkeit auf: einzelne sind langgestreckt und auffallend dunkel gefärbt, die Mehrzahl aber ist vielfach gekrümmt und gebogen, mit Fortsätzen versehen, zum Teil anscheinend in mehrere Stücke zerfallen. Hier und da finden sich Haufen besonders dunklen, die verschiedensten Zeichen der Degeneration darbietenden Kernmaterials. An anderen Stellen finden sich nur mangelhaft gefärbte, scheinbar nekrotische Partien, welche an die oben beschriebenen Veränderungen im Falle 3 und 7 erinnern, sich aber noch weniger von der Umgebung abgrenzen lassen. In der Nähe der pialen Gefäße fallen schon bei schwacher Vergrößerung dunkle, pigmentartige Massen auf; es sind dies grobe, mit den gewöhnlichen Anilinfarben (Thionin, Toluidinblau, Chresylviolett) sich bräunlich, dunkelgrün bis schwärzlich färbende Schollen, welche teilweise frei im Gewebe, größtenteils aber in den Maschen der oben beschriebenen „großen Rundzellen“ sich befinden. Eine Infiltration der Pia mit Plasma- oder Mastzellen ließ Fall 11 vermissen; dagegen finden sich vereinzelte langgestrekte Pigmentzellen zwischen den Fibroblasten des pialen Gewebes. (Die charakteristischen Unterschiede zwischen den Piaveränderungen der übrigen Fälle und des Falles 11 zeigen die Textfiguren 1 und 4.

Ehe wir mit Hilfe des Spirochätennachweises über die Zugehörigkeit der einzelnen beschriebenen Veränderungen zu der syphilitischen Infektion Klarheit zu gewinnen suchen, mag in Kürze erörtert werden, inwiefern sich die Pia unserer hereditär-syphilitischen

Präparate von der normalen Hirnhaut im gleichen Alter histologisch unterscheidet.

Um mit dem zuletzt beschriebenen Befunde einer starken Bindegewebsbildung zu beginnen, so läßt sich für diese mit aller Bestimmtheit sagen, daß sie für den Neugeborenen als pathologisch zu bezeichnen ist. Denn das piale Bindegewebe ist normalerweise bei der Geburt ebenso wie die Gefäßadventitia von größter Zartheit, nimmt mit van Gieson's Methode nur einen leicht gelb-rötlichen Ton an, färbt sich dagegen — und zwar im Gegensatz zum erwachsenen Organismus — mit eosinsaurem Thionin leuchtend rot.

Eine ähnliche Bindegewebswucherung wie in unseren 3 Fällen von Lues congenita fand ich bisher nur in der Pia eines an „Eklampsie“ ohne nachweisbare Ätiologie gestorbenen $1^1/_2$jährigen Kindes, dessen Pia und Gehirnsubstanz außerdem seltsame Veränderungen sicher nicht entzündlicher Natur aufwies.

Ebenfalls ohne Schwierigkeit als pathologisch deutbar sind die in den Fällen 1, 2, 6, 7 am schönsten ausgebildeten Veränderungen einer offenbar frischen fibroplastisch-infiltrativen Meningitis. Starke Proliferation, daneben Degeneration von Fibroblasten, zahlreiche Plasmazellen, vereinzelte Mastzellen, Riesenzellbildung (wohl aus Fibroblasten), herdförmige nekrobiotische Zustände an den genannten jugendlichen Elementen, endlich ein Auftreten seltsamer Zellknötchen, deren Herkunft einstweilen unaufgeklärt bleiben muß: das waren die Veränderungen, welche oben ausführlicher beschrieben worden sind. Die Gesamtheit dieser Erscheinungen erinnert an Veränderungen, wie wir sie bei meningitischen Formen der Hirnlues des Erwachsenen in frühen Stadien gelegentlich finden; man möchte daher geneigt sein, sie als spezifisch luetisch zu bezeichnen.

Die größte Schwierigkeit für eine pathogenetische Würdigung bereiten uns die charakteristischen großen Rundzellen, welche sich in 10 der 12 Fälle überaus zahlreich, vereinzelt aber in allen unseren Präparaten fanden. Diese Elemente müssen nämlich als ein normaler Bestandteil der embryonalen Pia bezeichnet werden. Ich fand sie bei 28 männlichen Frühgeburten aus dem 4. bis 7. Monate jedesmal, und zwar bis etwa zum 6. in zunehmender, dann wieder in abnehmender Menge; ebenso sind sie in der Pia von Kalbs- und Schweineembryonen auf gewissen Stufen der Entwicklung in großer Anzahl vorhanden. Auf die reichliche Anwesenheit dieser Elemente dürfte die oft sehr deutliche makroskopische Trübung der Pia in gewissen normalen Embryonalstadien zurückgeführt werden.

Dagegen finden sich diese Elemente bei ausgetragenen normalen

Neugeborenen und bei Kindern aus den ersten Lebenswochen nicht mehr oder doch nur in ganz vereinzelten Exemplaren. Ungeheuer zahlreich waren sie aber wieder vorhanden bei einem 14 Tage alt gewordenen Kinde mit cerebraler Lähmung nach schwerer Zangenentbindung (Schädelimpression, große subpiale Hämorrhagie, Kompression einiger Hirnwindungen), das an einer Streptokokkeninfektion zugrunde gegangen war, sowie vereinzelt bei einem 3 Monate alt gewordenen Kinde mit Spina bifida und sehr beträchtlichem Hydrocephalus internus.

Über die Herkunft dieser Zellen in der normalen fötalen Pia, wo sie schon früh eine Gitterstruktur des Zelleibes zeigen, konnte ich bisher eine sichere Kenntnis nicht gewinnen. Auch über ihren Verbleib vermochte ich mir noch kein Urteil zu bilden; nur das eine scheint mir aus meinen Präparaten hervorzugehen, daß die „großen Rundzellen" weder im Verlaufe der normalen Entwicklung noch auch bei pathologischen Prozessen an der Bildung des pialen Bindegewebes beteiligt sind.



Fig. 1. Übersicht der pialen Veränderungen im Falle 3. Fibroblastenwucherung. Plasmazellen-Infiltration, bes. in den dem Gehirne zunächst liegenden Partien. Thioninfärbung.

Nach dem Gesagten dürfte soviel feststehen, daß die Anwesenheit reichlicher „großer Rundzellen" in der Pia unserer Präparate von reifen, ausgetragenen Früchten (Fall 6—12) als ein sicher pathologischer Befund betrachtet werden darf; auch in den Präparaten von Früchten aus dem 7. und 8. Fötalmonat (Fall 1—5) scheint mir ihre Zahl normale Verhältnisse weit zu überschreiten.



Fig. 2. Zellknötchen in der Pia des Falles 3, aus eigentümlichen, leukocytenähnlichen Elementen. Färbung mit eosinsaurem Thionin und Methylenazur.

Ohne heute schon ein Urteil über ihre Bedeutung abgeben zu wollen, möchte ich es einstweilen für wahrscheinlich halten, daß wir in ihrer Anwesenheit bei der Lues congenita keinen Hinweis auf in der Pia sich abspielende entzündliche Vorgänge zu erblicken haben; denn ihre Menge ging nur in einigen unserer Fälle mit ausgesprochen entzündlichen, vor allem: infiltrativen Veränderungen einigermaßen parallel. Im Gegenteil ließen sich in manchen

Präparaten nicht frühgeborener Früchte bei fast (Fall 6) oder völlig (Fall 2, 11) fehlendem Auftreten von hämatogenen Infiltrationselementen die „großen Rundzellen“ in besonders großer Zahl nachweisen. Möglich ist es, daß wir die Anwesenheit dieser Zellen in der luetischen Pia als eine Art von Entwicklungstörung betrachten dürfen, etwa analog den Verhältnissen, wie sie von HECKER (32, 63, 64), HUTINEL et HUDÉLO (65), KARVONEN (26), STRÖBE (25) u. a. in Leber und Niere hereditär syphilitischer Neugeborener beschrieben worden sind.[1])



Fig. 3. Degenerierte Partie in der gewucherten und infiltrierten Pia des Falles 3. Thioninfärbung.

Ein Wort endlich über die Frage, wieweit sich die bisherigen Ergebnisse der Lumbalpunktion bei hereditär luetischen

[1]) Ein kürzlich von mir beobachteter Fall spricht nicht gegen diese Meinung. Es handelt sich um ein 4 Monate alt gewordenes uneheliches Kind einer 55 jährigen Frau von einem 22 jährigen Manne, das an Pädatrophie litt und die charakteristischen Eigentümlichkeiten des „mongoloiden“ Typus darbot. Das Gehirnpräparat erhielt ich aus der Heidelberger Kinderklinik durch die Güte des Herrn Prof. Dr. FEER. Hier fanden sich bei mikroskopischer Untersuchung überall in der Pia große Mengen der beschriebenen, für das fötale Gehirn charakteristischen „Rundzellen“; dabei fehlte jede Spur eines entzündlichen Prozesses.

Kindern mit den beschriebenen pialen Veränderungen in Übereinstimmung bringen lassen. Zweierlei muß uns überraschen: einmal, daß die „großen Rundzellen“, welche so zahlreich die pialen Maschen erfüllen, anscheinend nicht oder doch nur in ganz geringer Anzahl in den Liquor cerebrospinalis übertreten. Tobler (44), welcher seine Untersuchungen in Heidelberg anstellte und von mir eigens auf die eventuelle diagnostische Verwertbarkeit der oben beschriebenen Elemente aufmerksam gemacht wurde, hat sie überhaupt nicht im Liquor nachweisen können; Ravaut (42, 43) erwähnt in seiner um-



Fig. 4. Übersicht der pialen Veränderungen im Falle 11. Sehr starke, regellose Bindegewebswucherung. Fehlende Infiltration. Bei *pg* Pigmentschollen um ein Gefäß. Chresylviolettfärbung.

fänglichen Arbeit über den Liquor cerebrospinalis bei hereditär syphilitischen Kindern zwar „de gros éléments uninucléés dont le protoplasma semble altéré, vacuolisé, alors que le noyau forme une masse homogène se colorant bien“, hebt aber hervor, daß ihre Zahl sehr beschränkt sei.

Ferner aber nimmt uns wunder, daß die Autoren bei der uns beschäftigenden Lues congenita ebenso wie bei den cerebralen Erkrankungen infolge einer acquirierten Syphilis eine ausgesprochene

Lymphocytose des Liquors gefunden haben (Tobler spricht nur im allgemeinen von einer solchen, Ravaut aber bezeichnet eigens im Gegensatze zu anderen Zellen die Lymphocyten als die Bestandteile, „qui constituent l'elément charactéristique et fondamental de ces réactions"), während doch nach unseren Präparaten die Anwesenheit einzelner Lymphocyten in der veränderten Pia als eine Seltenheit bezeichnet werden muß.

Es mag ja sein, daß die „großen Rundzellen" und Plasmazellen während ihres Aufenthaltes im Liquor mancherlei Veränderungen an Kern und Protoplasma durchmachen, welche dahin führen, daß man ihre Eigenart nicht mehr zu erkennen vermag und man sie nicht anders als „Lymphocyten" bezeichnen kann. Wahrscheinlicher erscheint es mir jedoch, daß auch bei der Lues congenita die „Lymphocytose" des Liquors nicht ohne weiteres mit den pialen Veränderungen, speziell mit den in der Pia befindlichen cellulären Elementen in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden darf, sondern daß sie auf eigene, kompliziertere, uns zurzeit noch unbekannte Verhältnisse zurückgeführt werden muß, wie das Nissl (66) und Merzbacher (67) im Gegensatze zu den früheren Autoren auch von der Lymphocytose bei den metasyphilitischen Erkrankungen des Erwachsenen annehmen.

Ein besonderes Interesse dürfte schließlich die Frage beanspruchen, inwieweit wir imstande sind die beschriebenen verschiedenartigen pialen Veränderungen auf eine Spirochäteninfektion zurückzuführen. Das Ergebnis war insofern ein recht bemerkenswertes, als es mir nur in jenen drei Fällen (9, 10, 11), bei denen die Pia eigentümliche, von den sonstigen Präparaten in mancher Beziehung abweichende Veränderungen darbot, nicht gelang, den Erreger der Lues nachzuweisen. In den sämtlichen anderen Fällen ist die Spirochaete pallida in größerer oder geringerer Anzahl, in einigen Präparaten, so besonders über dem Stirnhirn von 1, 3 und 7 aber in ganz ungeheuren Mengen vorhanden. Und zwar folgt sie im allgemeinen dem Verlaufe der Fibroblastenzüge, legt sich zwischen die einzelnen Zellen und bildet größere Haufen dort, wo die zelligen Elemente die oben beschriebenen regressiven Veränderungen aufweisen. Auch in den Maschen der Pia findet sie sich reichlich, legt sich den Plasmazellen und „großen Rundzellen" eng an und scheint in seltenen Fällen auch von den letzteren aufgenommen zu werden oder in diese einzudringen. Bilder dieser Art, bei denen gelegentlich auch ein körniger Zerfall einiger intracellulärer Spirochäten beobachtet wurde, habe ich in meiner vorläufigen Publikation

im „Neurol. Zentralblatt“ reproduziert. Der betreffende Befund ist in meinen Präparaten ein außerordentlich seltener; es darf daher wohl nicht angenommen werden, daß die „großen Rundzellen“ in der luetischen Pia eine lebhaftere „bakteriophagische“ Tätigkeit entwickeln.

Besonders innige Beziehungen lassen sich zwischen der Lagerung der Spirochäten und dem Gefäßverlaufe in der Pia ohne Schwierigkeiten erkennen. Doch ehe wir darauf eingehen können, wird es unsere Aufgabe sein, die histo-pathologischen Gefäßveränderungen in unseren Präparaten zu beschreiben.

Kapitel III.

Verhalten der Gefäße.

Bevor wir uns den interessanten Verhältnissen der Gefäßwand selber zuwenden, müssen aber mit einigen Worten die Elemente charakterisiert werden, denen wir im Lumen der Gefäße begegnen. Vor allem ist es auffallend, daß wir die beiden Zellarten, welche die Hauptmenge der hämatogenen Elemente im Blutstrome des Erwachsenen auszumachen pflegen, Lymphocyten und polymorphkernige Leukocyten, im Gefäßlumen unserer luetischen Neugeborenen fast nicht antreffen. Polymorphkernige Leukocyten fehlen fast völlig; Lymphocyten mit dunklem, kleinem Kern ohne deutlich abgesetzte Chromatinpartikel, mit sehr zurücktretendem rötlich gefärbtem Protoplasma fanden sich nur im Falle 8 zahlreicher, sonst ganz vereinzelt.

Die Hauptmenge der intravaskulären Elemente läßt sich in zwei Gruppen einordnen: solche mit relativ kleinem, hellem Kern und verhältnismäßig großem, ebenfalls hellem Zelleibe, und solche mit größeren, hell oder dunkler gefärbten Kernen und einem schmalen dunklen, netzigen Protoplasmasaume.

Bei den ersteren ist der Kern rundlich geformt, selten eingebuchtet oder lappig; er enthält eine Anzahl sehr feiner Partikel von Chromatinsubstanz. Um ihn herum befindet sich ein Hof helleren, fein gekörnten Protoplasmas, während der periphere Teil des Zellleibes sich dunkler färbt und nicht selten gröbere, dunkle Körnchen enthält. Meist sind die genannten Elemente in der beschriebenen Form recht charakteristisch; nicht ganz selten finden sich aber auch solche, bei denen der ganze Zelleib sich gleichmäßig sehr hell rötlich färbt, bei denen also eine Differenzierung zwischen zentralem und peripherem Teile nicht eingetreten ist.

Die ausgeprägten Formen der zu der zweiten Gruppe gehörigen

Blutzellen fallen schon bei schwacher Vergrößerung durch ihre lebhafte Färbung ins Auge. Sie sind meist etwas größer als die zuerst geschilderten. Vor allem ist ihr Kern bedeutend größer; er ist stets rund, oft dunkel, enthält eine größere Anzahl (5—8) große, tiefdunkle Chromatinmassen, deren mehrere nicht selten randständig angeordnet sind. Der protoplasmatische Leib ist dunkel, maschig gebaut, mit dunklen Maschenbälkchen und hellem Inhalt. Nicht selten sind die Maschen um den Kern weiter, so daß wir auch hier, wie bei den erstgenannten Elementen, den Eindruck eines helleren Ringes oder Halbmondes um den Kern erhalten, ohne daß jedoch ein solcher Eindruck durch eine allgemeine hellere Tinktion des Protoplasmas um den Kern bedingt wäre.

Während wir die erstgenannten Zellen wohl als Jugendformen der polymorphkernigen (neutrophilen) Leukocyten ansehen dürfen, möchte ich die jetzt beschriebenen Elemente für die Ausgangsformen zweier verschiedener Zellarten halten. Fürs erste nämlich sehen wir sie durch alle Arten von Übergängen mit Plasmazellen verbunden, deren ganz typische Formen freilich uns in den Gefäßen nur selten begegnen, finden in den ausgeprägten Individuen dieser Art auch gelegentlich zwei Kerne, selten einmal eine mitotische Kernteilung; andererseits aber finden wir — zuerst im äußersten Saume des Zelleibes auftretend — typische Mastzellengranulationen, und in einem besonderen sehr jugendlichen pathologischen Falle (nicht luetischer Natur), der später einmal genauer beschrieben werden soll, fand ich ebenfalls intravaskulär mannigfache Übergangsformen der beschriebenen Elemente zu wohl ausgebildeten Mastzellen, massenhafte Mastzelleninfiltrate in der Pia und um die Gefäße des Markes, während typische Plasmazellen in diesem Falle fast völlig fehlten.

Endlich aber sind noch Zellen besonderer Art zu erwähnen, welche sich in einzelnen Präparaten von kongenitaler Lues (besonders in den Fällen 1, 2, 3, 7, 8, 9), sehr zahlreich in den größeren Gefäßen der Pia und des Markes fanden: große Elemente mit 1—2 hellen Kernen und einem großen, blaßroten protoplasmatischen Leibe mit oft sehr deutlich heller gefärbtem Zentrum. Die Randpartien sind meist von zahlreichen groben Vakuolen durchsetzt. Die Form der Elemente ist bald mehr rundlich, oft aber auch länglich bis spindelförmig. Sie gleichen im ganzen durchaus den in der Pia beschriebenen „großen Rundzellen“. Der Verdacht, daß es sich um ähnliche Elemente handeln möchte, wird dadurch verstärkt, daß wir nicht selten derartigen Gebilden begegnen, welche schon

im Gefäßlumen eine phagocytäre Tätigkeit beginnen, indem sie andere hämatogene Elemente in sich aufgenommen haben. Einige Zellen dieser Art zeigen die Fig. 2, a—e auf Taf. I.

Nach Besprechung der im Gefäßlumen enthaltenen Zellen mag kurz darauf hingewiesen werden, daß in einigen Fällen intravaskulär und um die Gefäße, besonders reichlich auch in die Maschen der Pia, sich Fibrin abgelagert findet, teils aus sehr feinen Fasern, teils aus groben, gelegentlich körnig erscheinenden Balken bestehend.

Die Wand der größeren Gefäße in der Pia und im Mark bietet stellenweise ein recht auffallendes Bild dar. Speziell in den kleineren Venen ragen hier und da große, protoplasmareiche Intimazellen stark gegen das Lumen vor; sie scheinen Fortsätze auszusenden, welche frei im Strome flottieren. Die Kerne dieser Elemente sind groß, chromatinreich; gelegentlich befinden sie sich in mitotischer Teilung. An manchen Stellen ist dieser als eine Wucherung impo-



Fig. 5. Intimawucherung in einer Vene des Kleinhirns. *v* = Venenwand, *a* = intimale Spange, die beiden Gefäßwände verbindend, *pl* = degenerierte Plasmazelle im umgebenden Gewebe.

nierende Prozeß weiter fortgeschritten: zarte protoplasmatische Stränge ziehen sich quer von einer Gefäßwand zur anderen, gelegentlich kernlos, an anderen Stellen sind ihnen einzelne Kerne einge-

lagert, die den Endothelkernen gleichen, und wieder in anderen Bildern finden wir breitere Brücken, aus Endothelzellen bestehend, welche das Lumen eines Gefäßes in zwei oder mehr Abteilungen trennen.

An anderen Stellen sind die Bilder noch komplizierter: wir finden mitten in dem Lumen eines Gefäßes einen Strang von — scheinbar abgestoßenen — Endothelzellen. Bei der Verfolgung dieser Erscheinung durch eine größere Reihe von Schnitten läßt sich ein Zusammenhang derartiger Stränge mit der Gefäßwand nachweisen; es handelt sich also offenbar um Proliferation endothelialer Elemente in größeren Strängen, welche zu der oben beschriebenen Brückenbildung zwischen den gegenüberliegenden Wänden des Gefäßes noch nicht geführt hat.

Durch andere Bilder wird uns der Gedanke einer Abstoßung von endothelialen Elementen in das Lumen hinein, welcher für die soeben beschriebene Erscheinung abgewiesen werden mußte, noch näher gelegt. Wir sehen nämlich die oben erwähnten großen, oft gestreckten intravaskulären Elemente mit einem feinen Fortsatz noch in inniger Beziehung zur Gefäßwand, während der größte Teil des Zellkörpers schon frei im Lumen sich befindet, oder auch lange Kernfortsätze in das Lumen vorspringend, deren Zusammenhang mit Kernen des Endothels sich ohne Schwierigkeit nachweisen läßt. (Fig. 2a, Taf. III). Andere derartige Elemente, von der Gefäßwand beinahe schon losgelöst, zeigen noch deutlich den hyperchromatischen Kern der übrigen Endothelzellen, und dasselbe finden wir endlich auch bei vereinzelten der schon abgerundeten großen Zellen des Blutstromes (Taf. I, Fig. 6). Die gleiche Erscheinung einer Vakuolisation des Zelleibes, welche uns an diesen frei im Gefäßlumen befindlichen Elementen auffiel, zeigt sich hier und da auch schon an einzelnen protoplasmareichen Zellen innerhalb des endothelialen Verbandes, und zwar besonders häufig in den Gefäßen, deren Lumen die meisten der beschriebenen losgelösten Endothelzellen birgt.

Bei den Venen, welche diese Proliferations- und Desquamationserscheinungen am Endothel zeigen, lassen sich meist auch weitergehende Veränderungen der gesamten Gefäßwand erkennen. Die ganzen Gefäßquerschnitte sind auffallend zellreich, häufig von einzelnen Plasma- und Mastzellen durchsetzt; die einzelnen Elemente der Wand haben deutliche, dunkel gefärbte Protoplasmaportionen um den Kern und erinnern teilweise lebhaft an die Fibroblasten der Pia (Taf. III, Fig. 2).

Ein wenig anders geartet sind die Veränderungen an den größeren Arterien der Pia, speziell wieder in den oben genannten

6 Fällen. Hier sind die Elemente der äußeren und mittleren Haut außer einer leichten, gelegentlich von einzelnen Mastzellen durchsetzten Adventitialwucherung und gewissen degenerativen Veränderungen in manchen Muskelzellen kaum alteriert; dagegen zeigt das Endothel besonders weitgehende Veränderungen im Sinne einer Proliferation und gleichzeitigen Vakuolisation seiner Elemente. Stellenweise ist das Lumen dieser Gefäße beträchtlich verengt durch eine mehrfache Schicht langgestreckter. fibroblastenähnlicher Endothelzellen, welche z. T. mit der kernhaltigen Partie ihres Zelleibes,

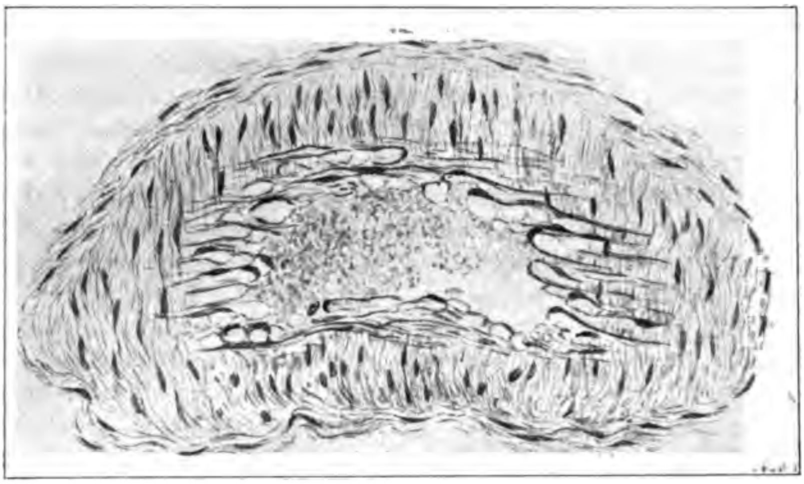


Fig. 6. Große Pialarterie mit stark vakuolisiertem Endothel.

z. T. mit einer ballonartig aufgetriebenen vakuolisierten Partie in das Lumen hineinragen. Neben der Vakuolisation lassen sich degenerative Veränderungen an diesen Elementen nicht nachweisen; auch eine die Vakuolen erfüllende Masse (ewa wie bei den Fibroblasten der Pia) ist wenigstens an den Alkoholschnitten nicht darstellbar.

Eine Färbung dieser Arterien mit WEIGERT's Resorzin-Fuchsin ließ eine mäßige Verdickung der elastischen Membran erkennen. Eine weit stärkere Vermehrung der elastischen Substanz mit stellenweiser Aufsplitterung der elastischen Fasern boten nur einige Arterien des Falles 11; zu einer ausgesprochenen Endarteriitis der größeren Gefäße, wie sie HEUBNER zuerst beschrieben hat, ist es dagegen nirgends gekommen.

Ehe ich zu der Beschreibung gewisser Veränderungen an den feineren Gefäßen innerhalb der Gehirnsustanz selber bei unseren Fällen von Lues congenita übergehe, erscheint es wohl angebracht,

kurz bei der Deutung der soeben beschriebenen Erscheinungen zu verweilen. Wie wir gesehen, handelte es sich um eine beträchtliche Wucherung und gelegentliche Loslösung endothelialer Elemente aus dem Gefäßverbande, also um eine Vermehrung der im Blutstrome befindlichen Zellen durch Elemente der Gefäßwand, — ferner aber um eine weitgehende Proliferation und vakuolige Degeneration des Endothels einiger arterieller Gefäße. Da ich beide Prozesse zuerst bei mazerierten luetischen Früchten (welche für die vorliegende Arbeit nicht weiter benutzt worden sind) bemerkte, erschien es am nächsten liegend, sie als durch kadaveröse Veränderungen bedingt zu betrachten, speziell das scheinbare Flottieren endothelialer Elemente im Gefäßlumen und das Übergehen derselben in den Blutstrom als einen postmortalen Vorgang aufzufassen. Doch als die genannten ganz frischen Fälle die gleichen Veränderungen in ausgesprochenstem Maße zeigten, als speziell die großen, offensichtlich aus abgestoßenen Endothelien hervorgegangenen „Makrophagen" intra- und extravaskulär aufgefunden wurden, ließ sich an dieser Ansicht nicht festhalten. Bemerkt mag werden, daß ich ein ähnliches Verhalten der Gefäßwand in meinem Vergleichsmaterial bisher nicht angetroffen habe; nur ein einziges Mal fand ich einen großen, mit Zellmaterial angefüllten Makrophagen intravaskulär bei einem auf Syphilis verdächtigen Foetus aus dem 5. Monat, in dessen Ventrikel und Marksubstanz vielfach ältere (Gitterzellen enthaltende) Blutungen stattgefunden hatten.

Bekanntlich bildet die Frage nach der Herkunft „leukocytoider Elemente" (Marchand) aus dem Endothel der Blutgefäße einen alten Differenzpunkt der pathologischen Anatomen. Nach den Angaben des Pappenheim'schen Atlas der menschlichen Blutzellen (68) scheint dieser Modus für die embryonale Bildung einigermaßen sicher gestellt zu sein; für pathologische Verhältnisse haben ihn u. a. Borst und Marchand, in neuester Zeit mit besonderem Nachdruck der Italiener Patella (69) angenommen. Auch die bei Meningitis tuberculosa massenhaft auftretenden, von mir anderenorts ausführlich beschriebenen „Makrophagen" wurden mehrfach, neuerdings wieder von Diamond (70) und Speroni (71) aus dem Gefäßendothel abgeleitet. Über die Berechtigung letzterer Anschauung bin ich noch zweifelhaft; die Gefäße bei der Lues congenita aber scheinen ein sehr geeigneter Ort zu sein, um die Bildung solcher „Endothelleukocytoiden", ihre Abrundung im Blutstrom, ihre Umwandlung in Makrophagen, ihr Auftreten in Blutungsherden, dortige Umbildung in gitterzellenartige Elemente usw. zu studieren.

Neben den bisher besprochenen Veränderungen lassen sich auch an den zarten Gefäßen der Hirnsubstanz sowohl in der Rinde wie in den Markpartien Erscheinungen einer lebhaften Proliferation in allen untersuchten Fällen nachweisen. Die Zellen der Intima besitzen einen sich deutlich färbenden, gelegentlich gröbere, dunklere Partikelchen enthaltenden Protoplasmaleib; die Kerne sind groß, blaß, enthalten eine Anzahl dunkler Chromatinkörper, häufig auch ein oder zwei metachromatisch sich färbende Nukleolen. Nicht selten springt der den Kern enthaltende Teil der Zelle stark gegen das Lumen vor. Auch die adventitialen Elemente besitzen große, meist etwas dunklere Kerne und einen lebhaft sich färbenden Zellleib. Oft sieht man sie in einem gewissen Abstand neben dem Gefäß liegen, auch wohl mit einem Fortsatz in das umgebende Gewebe hinausragen. Mitosen finden sich sowohl in den endothelialen Elementen wie in den Adventitialzellen nicht selten.

Auch Sprossenbildungen an den Kapillaren sind sehr häufig. Besonders mannigfaltig und instruktiv sind die Bilder, welche die aus der Pia mater in die äußerste Rindenschicht einstrahlenden Kapillaren darbieten; wir werden genaueres über ihr Verhalten bei der späteren Beschreibung gewisser, von der Pia auf die Rinde fortgeleiteter pathologischer Veränderungen erfahren.

Auch im Aussehen der kleinen Gefäße zeigt das Gehirn des mehrfach genannten Falles 11 gewisse Unterschiede von den übrigen Präparaten. Zwar sind auch bei ihm die endothelialen Elemente deutlich in progressiver Weise verändert, lassen an Kern und Protoplasma die beschriebenen Wucherungserscheinungen erkennen; doch sind die Kerne der Adventitialzellen an vielen Stellen auffallend schmal und dunkel, nicht selten zeigen sich Zerfallserscheinungen, und hie und da finden sich auch in den Lymphräumen der Rindengefäße ähnliche Pigmentschollen, wie sie aus der Pia Mater desselben Falles bereits beschrieben worden sind (Taf. II, Fig. 4).

Ähnliche, wenn auch nicht so weitgehende regressive Veränderungen bietet auch Fall 9 dar.

Der beschriebene Zustand der Hirnkapillaren bei der kongenitalen Lues weicht in mehrfacher Beziehung von dem entsprechenden Bilde beim ausgetragenen normalen Neugeborenen ab (vgl. unten Textfig. 7a und b), ähnelt dagegen auffallend dem Verhalten, wie es das fötale Gehirn in früheren Stadien (5. und 6. Monat) darbietet. In meinen Präparaten von normalen Neugeborenen bilden die Kapillaren feine, höchst zarte Schlingen, welche bei schwacher Vergrößerung fast nur die Kerne erkennen lassen. Mit der Immersions-

linse sieht man in der nächsten Umgebung der Endothelkerne ein wenig von dem sehr hellen feinkörnigen Protoplasma; die einzelnen Kerne selbst sind durch weite Zwischenräume voneinander getrennt, und in diesen ist kaum etwas von der Zelleibsubstanz, nur die zarte Konturlinie des Gefäßes zu erkennen. Die Zelleiber der adventitialen Elemente, deren Kerne dunkler und länger sind als die endothelialen, findet man kaum durch einige Körnchen angedeutet.

Ganz anders ist es in den meisten unserer Fälle von Syphilis des Neugeborenen. Hier sieht man schon bei schwacher Vergrößerung die Kapillaren als dunkle Stränge deutlich hervortreten; mit stärkeren Systemen erkennt man große, blasse, zahlreiche dunkle Körnchen enthaltende Kerne des Endothels und der Adventitia, welche sich morphologisch sehr ähnlich verhalten. Die Kerne liegen dicht aneinander, und der ganze Gefäßschlauch hat ein deutlich grobkörniges,



Fig. 7. a) Normale Kapillarschlingen bei einem ausgetragenen, nicht pathologischen Neugeborenen.



b) Kapillaren aus einem luetischen Gehirn (Fall 12).

rauhes Aussehen. Wie bereits angedeutet, erinnern durch dieses Verhalten die Kapillaren im luetischen Gehirn stark an das Aussehen in früheren embryonalen Stadien, in denen unter normalen Verhältnissen die Gefäße noch rein protoplasmatische Zellschläuche darstellen.

Ob mit diesem protoplasmatischen Zustande der Gefäße eine Minderausbildung des elastischen Gewebes einhergeht, bin ich noch nicht mit Sicherheit zu sagen imstande: bei einigen Fällen von Lues erschien mir eine geringere Färbbarkeit und zartere Entwicklung der Membrana elastica evident, in anderen wieder wichen die Bilder in nichts vom Verhalten des normalen Neugeborenen ab.

Jedenfalls dürfen wir diese Eigenschaft der kleinen Gefäße als eine wichtige Ursache der häufigen unter der Geburt eintretenden Blutungen bei der kongenitalen Syphilis betrachten, welche demnach ebenso wie die fast konstant aufzufindenden Hämorrhagien bei Früchten aus jüngeren Monaten der Entwicklung auf eine abnorme Durchlässigkeit der Gefäßwand zurückzuführen sind.

Von Interesse schien es mir zu sein, klarzustellen, ob die Sprossenbildung der Kapillaren im Gehirn der hereditär luetischen Neugeborenen eine lebhaftere ist als in normalen Präparaten des gleichen Alters. Diese Frage glaube ich im allgemeinen bejahen zu dürfen. Mit aller Sicherheit läßt sich sagen, daß an manchen Stellen, besonders an den später zu beschreibenden meningo-encephalitischen Partien der obersten Rindengebiete, Elastikafärbungen an Alkoholmaterial sehr zahlreiche, meist recht breite, noch solide Kapillarbrücken und ganz junge, nur aus einzelnen adventitialen Zellen bestehende Sprossen erkennen lassen. Auch im Marke finden sich stellenweise sehr plumpe Sprossenbildungen, wie wir sie im Gehirn des normalen Neugeborenen stets vermissen (vgl. Fig. 9a, Taf. I).

Den gleichen Protoplasmareichtum der Kapillarelemente, wie er soeben von der Lues congenita beschrieben wurde, sowie ähnliche Verhältnisse der Kerne bot unter den bisher von mir untersuchten Präparaten sehr jugendlicher Individuen nur der schon erwähnte Fall von „Geburtslähmung“. Hier waren diese Erscheinungen freilich auf bestimmte, besonders stark geschädigte Partien des Gehirns beschränkt, während die luetischen Gehirne annähernd das gleiche Verhalten in allen Gegenden zeigten.

Kapitel IV.

Infiltrativ-entzündliche Veränderungen.

Eine besondere Besprechung verdienen die infiltrativ-entzündlichen Veränderungen in unseren Präparaten. Infiltrate von Plasmazellen, hie und da auch von Mastzellen um die Gefäße der Rinde und des Markes finden sich zahlreich in den Fällen 1, 3, 6, 7, ver-

inzelt auch in den übrigen Präparaten, außer denen von 2, 10, 11. Besonders dicht, in manchen Schnitten in der Nähe fast aller kleineren Gefäße, sind sie in den frontalen Teilen der Fälle 1, 3, 7 zu finden, deren stärkste Beteiligung an den krankhaften Veränderungen bereits mehrfach hervorgehoben worden ist.

Eigens erwähnt mag werden, daß sowohl die Veränderungen der größeren pialen Gefäße als auch die Wucherungserscheinungen an den Kapillaren, sowie besonders die Plasmazelleninfiltrate innerhalb der nervösen Substanz auch in der Medulla oblongata und spinalis des Falles 7, bei dem allein diese Teile konserviert und untersucht worden sind, zur Beobachtung kamen.

Diese Infiltrate unterscheiden sich von den gleichen Veränderungen, wie wir sie beim Erwachsenen (z. B. in Fällen von progressiver Paralyse) zu sehen gewohnt sind, dadurch, daß die Anwesenheit hämatogener Elemente nicht auf die adventitiale Scheide der Gefäße beschränkt bleibt, sondern daß sie sich — vereinzelt oder in größerer Anzahl — neben dem Gefäße frei im an-

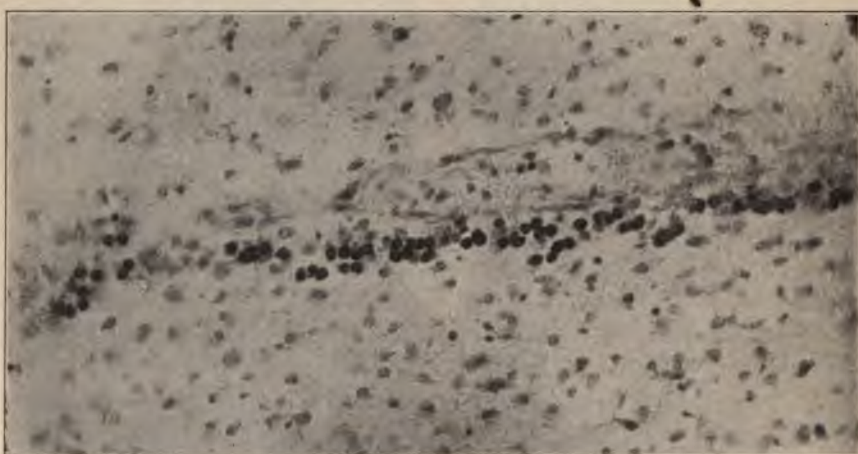


Fig. 8. Mastzelleninfiltrat um eine Vene des Großhirnmarkes. (Zu beachten ist, daß die Zellen sich großenteils außerhalb der Lymphscheide befinden).

grenzenden Gewebe aufhalten, und zwar gilt dies sowohl für Rinde und Mark des Groß- und Kleinhirns, wie für die Medulla des Falles 7.

Ehe ich auf diese letztere, sehr auffallende Erscheinung eingehe, sind einige Worte über das Vorkommen der beiden für diese Infiltrate in Betracht kommenden Zellarten im embryonalen und jugendlichen Organismus überhaupt am Platze. Schon bei meinen früheren Untersuchungen über die Meningitis tuberculosa fiel es mir auf, daß

die infiltrierenden Elemente des pialen Gewebes und der „Pialtrichter" bei den Erwachsenen meist aus Lymphocyten, bei den Kindern aber aus Plasmazellen bestehen; ich hob auch hervor, daß derartige Präparate von Meningitis tuberculosa im jugendlichen Alter besonders geeignet seien, um schon intravaskulär die Umwandlung der Lymphocyten in Plasmazellen schrittweise zu verfolgen. Das Gesagte gilt noch in weit ausgesprochenerem Maße für das fötale Gehirn. In allen meinen Embryonen, vom 4. Monat an, fand ich wohl-entwicklte Plasmazellen intravaskulär, und zwar meistens in den größeren Gefäßen der Pia sowohl wie in den weiten Kapillaren in der Nähe des Ventrikels, sowie ganz besonders in den Gefäßen und im Gewebe der Plexus choreoidei. Sie gehören demnach offenbar zu den konstanten Bewohnern des embryonalen Blutstroms, zum mindesten im Gehirn, und scheinen dort am reichlichsten aufzutreten, wo eine besonders lebhafte Funktion und Proliferation stattfindet.

Auch Mastzellen finden sich vereinzelt in der Pia von vielen, nicht pathologisch erscheinenden embryonalen Gehirnen. Recht zahlreich konnte ich sie z. B. intravaskulär und im Gewebe der weichen Hirnhaut, sowie um die Plexusgefäße bei einem etwa 6 Wochen alten Kalbsembryo nachweisen. Auch sie scheinen also bis zu einem gewissen Grade zu den normalen Bestandteilen des embryonalen Gehirns zu gehören.

Aus dem Gesagten erklärt sich ihr häufiges und oft ungeheuer zahlreiches Auftreten bei allen entzündlichen Reizzuständen des sich entwickelnden Gehirns. Schon Alzheimer (72) machte gelegentlich auf das häufige Vorkommen von Mastzelleninfiltraten in der Pia und um die Rindengefäße bei juveniler Paralyse aufmerksam. In dreien unserer Fälle von Lues congenita fanden sich ausgedehntere Mastzelleninfiltrate in der Pia und um die Gefäße des Markes; weit häufiger aber und zahlreicher traten sie auf in den Gehirnen jüngerer Embryonen, bei denen sich auch andere entzündliche Erscheinungen, leider unbekannter Genese, nachweisen ließen.

Es wurde bereits erwähnt, daß die Zellen der entzündlichen Infiltrate bei unseren Fällen von Lues congenita die Neigung zeigen, sich über die Lymphscheiden der Gefäße hinaus im benachbarten nervösen Gewebe auszubreiten. Da mir mit diesem Verhalten ein bemerkenswerter Unterschied des jugendlichen Zentralnervensystems von dem des Erwachsenen gegeben zu sein scheint, möchte ich mit einigen Worten bei dieser Erscheinung verweilen.

Bekanntlich hat Nissl (73) seit vielen Jahren in seinen Vorlesungen den Standpunkt vertreten, daß die entzündlichen Infiltrate

im Gehirn über die Lymphscheiden der Gefäße nicht hinauszugehen pflegen, daß eine „biologische Grenzscheide“ zwischen mesodermaler und ektodermaler Substanz besteht, welche nur dort, wo es zu herdförmigen Prozessen (Blutungen, Abszessen, Erweichungen usw.) kommt, durchbrochen wird. Das anatomische Substrat dieser „Grenzscheide“ glaubte er in der Gefäßadvendititia annehmen zu dürfen. Mit dieser Ansicht stand er lange ziemlich allein; andere Untersucher hielten an der alten Lehre von diffuser Ausbreitung hämatogener Elemente im Gehirngewebe bei den verschiedensten Krankheitsprozessen fest und beschrieben konsequent gewisse Formen von Gliazellen als lymphocytäre oder gar leukocytäre Elemente (vgl. darüber meine Arbeit über die Meningitis tuberculosa).

Neuerdings hat die — durch Alzheimer's umfassende Arbeit über die progressive Paralyse gestützte — Lehre Nissl's durch Beobachtungen über das Verhalten gewisser, besonders in der paralytischen Rinde auftretender mesodermaler Elemente, welche von Nissl (73) und Alzheimer (74) als „Stäbchenzellen“ mehrfach beschrieben worden sind, eine Modifikation erfahren. Nach unserer heutigen Anschauung wird die angenommene Grenzscheide zwischen Mesoderm und Ektoderm im erwachsenen Gehirn bei den verschiedensten Krankheiten von bestimmten Elementen des Gefäßverbandes — eben den „Stäbchenzellen“ Nissl's, welche von der Gefäßadventitia abzuleiten sind — derart durchbrochen, daß diese Zellen sich in mehr oder weniger diffuser Ausbreitung über die Rinde verteilen; dagegen bleibt die alte Lehre Nissl's für die hämatogenen Elemente einstweilen zu Recht bestehen.[1])

Wie nun unsere Präparate lehren, muß auch diese Anschauung insofern eingeschränkt werden, als sie nur für das erwachsene Gehirn Geltung hat; im jugendlichen, ganz besonders im fötalen Organismus besteht bei infiltrativ-entzündlichen Prozessen die Tendenz einer diffusen Ausbreitung der hämatogenen Elemente durch die nervöse Substanz. In beschränktem Maße zeigen uns das die Fälle von Lues congenita mit stärkerer hämatogener Infiltration; weit deutlicher aber tritt diese Neigung in einigen Fällen einer diffusen (nicht eitrigen) fötalen Encephalitis hervor, welche ich in München zu untersuchen Gelegenheit hatte.

Im ersten dieser Fälle handelte es sich um eine Frühgeburt aus dem 6. Schwangerschaftsmonate bei einem gesunden, 29jährigen Weibe, das mit ihrem angeblich gesunden Manne mehrere gesunde,

[1]) Über einzelne Ausnahmen von dieser Regel vgl. Nissl, l. c., Seite 342 u. 343.

lebende Kinder gezeugt hatte. Als eventuelle Ursache der Frühgeburt konnte nur ein starker Schrecken im 4. Monat angegeben werden, nach welchem häufige Uterinblutungen aufgetreten sein sollten. Das makroskopisch normale Gehirn dieser Frucht bot unter dem Mikroskop einen sehr auffälligen Befund dar: massenhaft „große Rundzellen" und Plasmazellen in der Pia; sehr dichte Plasmazellenanhäufungen in den kapillaren und präkapillaren Gefäßen von Rinde und Mark, von denen eine weitgehende Plasmazelleninfiltration der Lymphscheiden ausging; große Partien der Gehirnsubstanz, speziell des Markes, von großen, dunklen, oft mehrkernigen Plasmazellen durchsetzt, welche offenbar ihren Ausgang von den Gefäßen, besonders von den zirkumvaskulären Infiltraten, genommen hatten (vgl. Textfig. 9).



Fig. 9. Diffuse Plasmazellen-Infiltration in der Nachbarschaft des Ventrikels. V = Ventrikel.

Der zweite Fall betraf eine Frühgeburt, ebenfalls aus dem 6. Monate, von einer 32jährigen Frau, Mutter eines 6jährigen gesunden Knaben. Während der Schwangerschaft soll bei der Mutter eine bisher latente Phthise florid geworden sein. Hier fand sich Pia sowohl wie das gesamte Gehirn, Rinde sowohl wie Mark, durchsetzt von unzweifelhaft mesodermalen großen, den uns aus der fötalen Pia bekannten Elementen morphologisch sehr ähnlichen Rundzellen, welche ebenfalls intra- und zirkumvaskulär in besonderen Mengen angehäuft lagen.

Besonders interessant endlich erscheint der Befund bei einem 4 Wochen alten Kinde, bei dem eine eigentümliche, klinisch durch Fieber, Nephritis und ein großblasiges pemphigoides Exanthem charakterisierte bazilläre Erkrankung zu vereinzelten mikroskopischen, bazillenhaltigen Rindenabszessen, daneben aber zu einer diffusen Meningitis und Encephalitis geführt hatte. Und zwar bestanden hier die Elemente der pialen und zirkumvaskulären Infiltration fast ausschließlich aus Mastzellen, deren im Anfang des III. Kapitels beschriebene Vorstufen sich in allen Formen in den Gefäßen fanden. Entsprechend der vorgerückten Entwicklung des Kindes war die Infiltration des Gehirns hier keine so diffuse, wie in den beiden vorher genannten Fällen, erstreckte sich aber doch von den adventitialen Lymphräumen aus ein beträchtliches Stück in das angrenzende Gewebe hinein — ähnlich, wie wir das von den Plasma- und Mastzellen-Infiltraten bei der kongenitalen Lues oben gehört haben.

Ähnliche Prozesse, wie die drei hier kurz erwähnten sind aus dem erwachsenen menschlichen Gehirne nicht bekannt, ja: unsere bisherigen Kenntnisse berechtigen uns zu der Annahme, daß etwas Ähnliches hier wahrscheinlich überhaupt ausgeschlossen ist, und zwar könnten wir die Ursache in einem histologischen Unterschiede zwischen dem fötalen und dem entwickelten Gehirn derart vermuten, daß bei diesem die faserige Glia um die Gefäße einen festen, bei allen entzündlichen Prozessen sich energisch verdichtenden Wall bildet, welcher dem diffusen Eindringen hämatogener Elemente Halt gebietet. Im fötalen Hirn dagegen, in welchem lebhafte Prozesse der Gefäßbildung vor sich gehen, ist diese Gliascheide noch nicht ausgebildet und so der diffusen Ausbreitung hämatogener Elemente eine Schranke nicht gesetzt. Das Gehirn des Neugeborenen scheint eine Mittelstellung einzunehmen: besonders solche Prozesse, welche zu einer vermehrten Sprossenbildung an den Gefäßen führen, lassen eine weit über die Verhältnisse beim Erwachsenen hinausgehende Ausbreitung hämatogener Elemente erkennen, so die Fälle von Lues congenita, manche meningitische Prozesse im kindlichen Gehirn und gewiß noch manche andere, uns bisher unbekannte Erkrankungen.

Bezüglich der Lues congenita geben uns die obigen Auseinandersetzungen offenbar noch einen weiteren interessanten Aufschluß: wenn wir nämlich bei ihnen Infiltrate in einer Ausdehnung finden, welche der bei frühzeitig post partum einsetzenden entzündlichen Prozessen entspricht und nicht annähernd so hohe Grade erreicht wie bei Früchten aus frühen Entwicklungsstadien, so dürfte

daraus der Schluß zu ziehen erlaubt sein, daß zum mindesten dieser Ausdruck entzündlicher Reizung nicht schon in früher Fötalzeit, sondern vermutlich erst bei oder kurz vor der Geburt seinen Ausgang nahm. Andererseits werden wir dort, wo wir im Gehirne Neugeborener — sei es bei Lues oder bei anderen Erkrankungen — den beschriebenen ähnliche, ganz diffuse Veränderungen finden, eine auf früherer Entwicklungsstufe einsetzende Störung mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit annehmen dürfen.

Mit einigen Worten sei im Anschluß an die Gefäßveränderungen das histologische Verhalten der Plexus choreoidei beschrieben. Auch in ihren Gefäßen beobachten wir eine lebhafte Endothelproliferation und Ablösung von Endothelzellen, welche letztere gelegentlich zur Bildung enormer, mit zahlreichen Kernen hämatogener Elemente angefüllter „Makrophagen“ führt. Plasmazellen und Mastzellen sind innerhalb und außerhalb der Gefäßlumina reichlich vorhanden. Die Plexusepithelien zeigen im allgemeinen ein dunkles, körniges Protoplasma, dem oft größere, mit Thionin und Toluidinblau sich lebhaft rot färbende Kugeln eingelagert sind. Zum Teil sind sie vakuolisiert und zeigen große, blasse, scheinbar degenerierte Kerne. Abgestoßenen Plexusepithelien begegnet man hier und da im Gewebe. Kleine Blutungen im Plexus fanden sich bei fast allen Fällen.

Im Falle 3 fielen zwischen den Plexuszotten vereinzelte Haufen von Zellen mit blassen, unregelmäßig gestalteten Kernen und sehr zartem Plasmaleibe auf, durchaus dem Bilde entsprechend, das aus der Pia des gleichen Falles oben in der Textfig. 2 abgebildet worden ist.

Kapitel V.

Hämorrhagische und encephalitische Herde.

Ehe ich auf die Beziehungen des Syphiliserregers zu den mitgeteilten Gefäßveränderungen eingehe, wird es gut sein, gewisse herdförmig abgegrenzte Prozesse im Gehirne der luetischen Neugeborenen zu beschreiben, welche in naher Beziehung zu den Läsionen der Gefäßwände stehen.

Über die bereits mehrfach besprochenen Hämorrhagien, welche keiner unserer Fälle vermissen ließ, bedarf es nur noch weniger Worte. Fast stets handelte es sich bei ihnen um ganz frische Extravasate, deren Erythrocyten noch wohl erhalten waren, und bei denen sich Gitterzellen noch nicht oder nur ganz vereinzelt

gebildet hatten; die Gliazellen der Nachbarschaft zeigten keine oder doch nur eine ganz minimale Reaktion. Die meist anzutreffende „infiltrierende“ Lagerung der Erythrocyten im nervösen Gewebe machte ein Zustandekommen dieser Blutungen per diapedesin wahrscheinlich. Bis auf einen gleich zu erwähnenden Fall wurde eine stärkere Ansammlung von weißen Blutkörperchen in den Herden oder um dieselben vermißt.

Als Ursache dieser Blutungen glaube ich, wie bereits erwähnt, die oben beschriebenen Veränderungen der Kapillarwand, ihr „embryonales“ Verhalten, ansprechen zu dürfen. Für diese Annahme läßt sich einmal der Umstand anführen, daß die meisten derartigen Hämorrhagien in einem der jüngsten Fälle (Fall 2) beobachtet wurden, hauptsächlich aber die Tatsache, daß ich unter den 12 Fällen 11 mal in den Gefäßen, aus welchen die Blutungen erfolgt waren, jede Andeutung einer Zirkulationsbehinderung vermißte. Weder fanden sich besonders hochgradige Wucherungen der Gefäßwand, noch Thrombenbildungen irgendwelcher Art, speziell auch keine „Spirochäten-Thromben“, wie man sie etwa nach den Befunden bei akuten und subakuten Trypanosomenerkrankungen hätte erwarten können.

Etwas größeres Interesse als die ganz frischen Hämorrhagien beansprucht das in der Textfigur 10 bei schwacher Vergrößerung dargestellte Bild einer der schon beim makroskopischen Sektionsbefund erwähnten älteren Blutungen im Falle 12. Der abgebildete etwa $^1/_2$ erbsengroße Herd beginnt außen breit in der Rinde und erstreckt sich keilförmig tief in das Mark hinein; an einigen Stellen ist er auch in die Pia durchgebrochen.

In seinem Zentrum finden sich neben Blutkörperchen und Blutkörperchenschatten vereinzelte gewucherte, zum Teil wieder degenerierte Gliazellen, Reste eines groben, dem Gliaprotoplasma angehörigen Maschenwerkes und zahlreiche mit Erythrocyten und dunklem Pigment angefüllte Gitterzellen. Je mehr wir uns dem Rande der Blutung und der Spitze des Keiles nähern, desto größer wird die Zahl der letztgenannten Elemente. Am äußersten Rande des Herdes bilden sie dichte Haufen, denen nur vereinzelte junge (sehr kleine) Plasmazellen untermischt sind. Im stark vakuolisierten Zelleibe dieser Gitterzellen finden wir im Zentrum der Blutung massenhaft Erythrocyten, die große Mehrzahl aber enthält innerhalb der Vakuolen verschiedenartiges, großenteils die Eisenreaktion gebendes Pigment. Teils zeigt sich dieses in der Form gelb-bräunlicher Kügelchen und großer

eckiger Kristalle derselben Farbe; teils ist es mehr feinkörnig und dunkelbraun, schwarz oder graugrün gefärbt.

Die pigmentgefüllten Gitterzellen finden sich auch zahlreich in der über der Blutung fibroplastisch verdickten, ein wenig mit Plasmazellen infiltrierten Pia. Desgleichen erfüllen Gitterzellen und Plasmazellen die Lymphscheiden der Gefäße weit hinein ins Mark.



Fig. 10. Blutungen im Kleinhirn. Fall 12. *B* = Blutungsherde.

Die Reaktionserscheinungen seitens der mesodermalen Elemente beschränken sich neben der Bildung der Gitterzellen auf das Auftreten vereinzelter langgestreckter, zum Teil noch mit Kapillaren in Beziehung stehender Fibroblasten dicht am Rande des Herdes. Dagegen ist die Glia weit ins Mark hinein stark gewuchert, und zwar können wir zwei Formen gewucherter Elemente der Neuroglia unterscheiden: große, fortsatzreiche Gebilde mit länglichen, oft diffus dunkel gefärbten Kernen und hellem, feinkörnigem Protoplasma, und kleinere Elemente mit runden, chromatinreichen Kernen (gelegentlich an Plasmazellenkerne erinnernd) und dunklem, viereckigem Zelleib (Fig. 5, k u. l, Taf. I).

Die erstgenannte Form findet sich in schönster Ausbildung, mit großem, zackigem Zelleib und nach allen Richtungen sich erstreckenden und verästelnden Fortsätzen, in nächster Umgebung des Herdes. Vereinzelte dieser Elemente zeigen im Heidenhain-Präparat deutliche Bildung zarter Gliafasern. Ferner finden sie

sich tief ins Mark hinein, wo sie meist eine in der Faserrichtung gestreckte Form annehmen, und sind großenteils dicht vollgestopft von Eisenpigment (Fig. 5, h u. i, Taf. I).

Die andere Form zeigt sich am schönsten ausgebildet erst im tieferen Marke, läßt keine Fortsätze erkennen und ist stets frei von Pigmentkörnchen. Letztere finden sich überhaupt außer in den bisher genannten Elementen (Gitterzellen, verästigten Gliazellen) nur noch in den Zellen der Adventitia, ebenfalls bis weit ins Mark hinein; Plasmazellen enthielten es niemals.

van Gieson-Präparate zeigen am Rande der Blutung breite Streifen einer unstrukturierten, sich rot färbenden Masse, welche wohl als „Fibrinoid“ im Sinne Altmann's gedeutet werden darf.

Auch für diesen, wahrscheinlich bei der Geburt des betreffenden Kindes entstandenen und demnach etwa 4 Wochen alten Herd ließ sich eine stärkere Proliferation oder gar ein Verschluß der Gefäßwand als Ursache nicht nachweisen. Die bei ihm gefundenen Veränderungen scheinen mir von allgemeinerem Interesse dadurch zu sein, daß sie zeigen, wie schon beim Neugeborenen eine weitgehende morphologische und funktionelle Differenzierung der gliösen Elemente bei gewissen Gewebsläsionen eintritt, eine Erscheinung, die uns im erwachsenen Gehirn gerade bei Blutungen recht geläufig ist.

Etwas andersartige Bildungen, als die bisher besprochenen frischen Blutungen fanden sich in der Tiefe der weißen Substanz von Fall 7. Schon bei Durchmusterung der betreffenden Präparate mit schwacher Vergrößerung fällt es auf, daß ein großer Teil der quer oder schräg geschnittenen Gefäße des tiefen Markes von leukocytären Elementen [1]) prall angefüllt ist, und daß diese Gefäße den Ausgangspunkt für zahlreiche Blutungen bilden. Diese Hämorrhagien weichen aber von den oben beschriebenen dadurch ab, daß sie von sehr zahlreichen hernhaltigen Elementen durchsetzt sind.

Über die Herkunft und Bedeutung der letzteren gibt uns die Immersionslinie Aufschluß: es hat eine beträchtliche — ob aktive oder passive, lasse ich dahingestellt! — Ausbreitung leukocytärer Elemente, meistenteils von Plasmazellen, innerhalb der durchbluteten Nervensubstanz stattgefunden; zwischen diesen Zellen finden wir vereinzelte langgestreckte Gebilde mit dunkelkörnigem Protoplasma

[1]) Um Irrtümern vorzubeugen, betone ich, daß ich hier und im folgenden den Ausdruck „leukocytäre Elemente“ synonym mit „weißen Blutkörperchen“ gebrauche; gemeint sind also neben den im Blutstrome des Fötus und Neugeborenen seltenen Leukocyten auch Lymphocyten, Plasma- und (hämatogene) Mastzellen.

und eiförmigen, chromatinreichen Kernen, welche hier und da noch innige Beziehungen zu der Gefäßwand zeigen und mit Sicherheit als Adventitialzellen gedeutet werden können. Die Gefäße innerhalb dieser Herdchen lassen eine sehr lebhafte Proliferation erkennen; sehr dunkel gefärbte solide Sprossen sind häufig, Kernteilungsfiguren nicht selten. Hier und da findet sich ein hellgelbes, feinkörniges Pigment in den Adventitialzellen präkapillarer Venen an diesen Stellen. Auch die Glia in der Nachbarschaft zeigt lebhafte Proliferationserscheinungen, hier und da auch regressive Veränderungen vorher gewucherter Elemente. Wo sich Nervenzellen innerhalb dieser Herde finden, lassen sie natürlich weitgehende degenerative Alterationen erkennen.

Die beschriebenen, in den Fig. 2 u. 3 der Taf. II abgebildeten Herdchen lassen sich ohne große Schwierigkeit deuten. Offenbar handelte es sich ursprünglich um eine gleichzeitig an verschiedenen Stellen eintretende Verlangsamung des Blutstromes (wohl durch Endothelwucherung), welche zur Bildung leukocytärer Thromben geführt hat. Durch diese kam es wieder zu einem weitergehenden Zirkulationshindernis; sie veranlaßten einerseits eine Reaktion der Gefäßwand, welche sich in den beschriebenen intensiven Proliferationserscheinungen und der Loslösung adventitialer Elemente aus dem Gefäßverbande äußerte, andererseits den Austritt der Erythrocyten und leukocytären Elemente in das Gewebe. Die Gesamtheit der Erscheinungen läßt sich zwanglos den Veränderungen an die Seite setzen, wie sie kürzlich Schmidt (75) als „hämorrhagische Encephalitis“ beschrieben hat.

Während für die soeben mitgeteilten Veränderungen der Gefäßwand ein ursächlicher Zusammenhang mit der Bildung von Leukocytenthromben angenommen werden mußte, fanden sich in 5 unserer 12 Fälle (1, 3, 8, 9, 12) herdförmig abgegrenzte Prozesse, welche auf eine primäre, besonders hochgradige, stellenweise bis zum Verschlusse des Lumens führende Wucherung der Gefäßwand zurückzuführen sind. Diese Herdchen, welche nur selten eine solche Größe erreichten, daß man sie am gefärbten Präparat als feinste dunkle Pünktchen zu erkennen imstande ist, zeigen ein recht verschiedenes Verhalten je nach ihrer Lagerung (ob in Rinde oder Mark) und je nach dem Grade der Beteiligung der verschiedenartigen, sie zusammensetzenden Elemente.

Bei den kleinsten derartigen Herdchen, wie sie uns in der Rinde der genannten Fälle hier und da begegnen, sehen wir, wie um ein kapillares oder präkapillares Gefäß mit stark gewucherter

Wand in einem gegen die weitere Umgebung gut abgrenzbaren Bezirke nervöse Elemente weitgehend degenerierten: der Kern ist homogenisiert, stark dunkel gefärbt, die Fortsätze sind kurz, von allerlei Krümelchen erfüllt. Manche Zellen sind ganz zerfallen, freiliegende Kerne finden sich im Gewebe, oder angeschnittene Fortsätze mit dunklen, körnigen Anlagerungen am äußersten Rande. Auch die gliösen Elemente zeigen in diesen jugendlichsten Stadien vorwiegend regressive Veränderungen.

Etwas andere Verhältnisse bietet der in Fig. 7 der Taf. III reproduzierte Herd dar. Auch hier finden wir ein durch zellige Wucherung fast verschlossenes Rindengefäßchen. In seiner nächsten Umgebung ist Gewebe zugrunde gegangen, wie uns Kerntrümmer und dunkel gefärbte Krümel, die Reste degenerierter Zelleiber, andeuten. In der weiteren Peripherie liegen zahlreiche größere, blasse Kerne, die sich bei genauerer Untersuchung als zu gewucherten Gliazellen gehörig identifizieren lassen; neben diesen fallen lange wurstförmige Gebilde auf, welche aus der Gefäßadventitia stammen und mit den „Stäbchenzellen" NISSL's weitgehende Ähnlichkeit zeigen. An der Grenze des Herdchens gegen das weniger affizierte Gewebe zeigen Nervenzellen und die jugendlichen Elemente

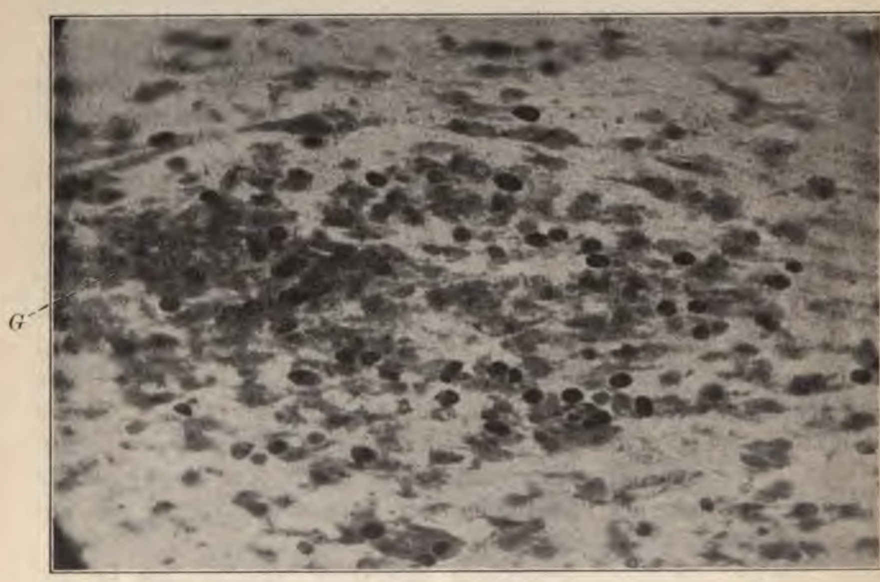


Fig. 11. Herd mit sehr zahreichen Plasmazellen an der Grenze zwischen Rinde und Mark. Fall 12. G = Gefäß.

des Stützgerüstes (Spongioblasten) mannigfache leichtere degenerative Veränderungen an Kern und Protoplasma.

Wieder andersartig sind die in der Textfigur 11 dargestellten Veränderungen aus der weißen Substanz des Falles 12. Hier ist nur ein kleines Stück des Gefäßes, um welches der Herd sich entwickelt hat, im Schnitte getroffen. Eine Anzahl dunkler Plasmazellen fällt in erster Linie ins Auge; neben diesen finden sich zahlreiche losgelöste adventitiale Elemente und eine lebhafte protoplasmatische Gliawucherung. Regressive Veränderungen lassen sich an der betreffenden Stelle nicht nachweisen. Einen ähnlichen Herd stellt Textfigur 12 dar; nur tritt hier die Emigration von Plasmazellen gegenüber der Loslösung adventitialer Elemente stark in den Hintergrund.



Fig. 12. Herd aus dem Mark. Zahlreiche Gliazellen und Gefäßwandelemente, vereinzelte Plasmazellen.

Während an den bisher beschriebenen Stellen die aus der Gefäßadventitia stammenden Elemente schlanke Formen zeigten und an „Stäbchenzellen“ erinnerten, haben sich in anderen Herdchen, die sich an manchen Stellen im Marke des Falles 12 finden, rundliche Zellen von der Gefäßwand losgelöst, stehen zum Teil noch mit schmalen Fortsätzen in näherer Beziehung zur Adventitia. Die betreffende Zellform erinnert stark an die „Gitterzellen“, welche wir bei Blutungen und Erweichungen aus der Gefäßadventitia sich entwickeln sehen. Meine anfängliche Vermutung, daß es sich an diesen Stellen um junge Erweichungen durch völligen Gefäßverschluß handeln könne, bestätigte sich nicht; vielmehr ließen Serienschnitte durch die genannten Gebilde erkennen, daß im Gegenteil bei den

Gefäßen, aus denen und um welche sich diese Zellen gebildet haben, eine verhältnismäßig geringe endotheliale Wucherung besteht. Ähnliche Bilder sind mir bisher nur von gewissen encephalitischen Veränderungen im Marke bei jugendlichen, an Meningitis tuberculosa erkrankten Individuen bekannt; während ich bei diesen den Tuberkelbazillus nicht nachweisen konnte, werden wir für die soeben beschriebenen Herde bei Lues congenita über nahe Beziehungen zur Syphilisspirochäte berichten können (vgl. Fig. 5 auf Taf. III und Fig. 4 der Taf. IV).

Die beschriebenen verschiedenartigen herdförmigen Veränderungen, welche sich auch im Hirnstamm (Thalamus) und Kleinhirnmark nachweisen ließen, werden wir — rein histologisch betrachtet — als zirkumskripte encephalitische Prozesse bei der kongenitalen Lues zu bezeichnen haben. Das Primäre scheinen höhere Grade derselben Gefäßwandläsionen zu sein, welche wir in diffuser Ausbreitung bereits als für das Gehirn des luetischen Neugeborenen charakteristisch kennen lernten. Die Mannigfaltigkeit ihres Aussehens verdanken sie offenbar teilweise dem Orte ihres Vorkommens (ob in Rinde oder Mark), ferner der Beteiligung leukocytärer Elemente an ihrer Zusammensetzung; endlich aber scheint die Gefäßadventitia selber, deren verschiedenartige Reaktion auf differente Prozesse im erwachsenen Gehirn uns bisher schon geläufig war, in dem uns beschäftigenden jugendlichen Organismus auf Schädlichkeiten, deren vermutlich sehr minimale Verschiedenartigkeit wir nicht nachzuweisen in der Lage sind, mit der Bildung und Entsendung differenter Elemente zu antworten.

Die Frage, ob wir diese Herdchen als kleinste „Gummata" bezeichnen dürfen, scheint mir von sekundärer Bedeutung zu sein. Für Virchow's „Gummigeschwulst" sind — ebenso wie für die „Tuberkel" — gewisse regressive Veränderungen in erster Linie eigentümlich; ihre Charakterisierung geschah vornehmlich auf Grund einer makroskopischen Organuntersuchung (bezüglich Konsistenz, Farbe, Abgrenzung usw. der betreffenden Tumoren). Da letztere für unsere mikroskopischen Herdchen nicht in Betracht kommen konnte, die auch unter dem Mikroskop in vielen Fällen bestimmbaren charakteristischen Veränderungen aber in unseren Präparaten fehlten, so scheint mir ein Grund nicht vorzuliegen, von „gummösen Veränderungen" des Gehirns zu sprechen, — ganz abgesehen von der Frage, welche uns zum Schlusse dieser Arbeit noch kurz beschäftigen muß, ob bei der kongenitalen Lues überhaupt eine eigentliche „Gummenbildung" anzunehmen ist.

Kapitel VI.

Diffuse Veränderungen der Hirnsubstanz. Meningo-encephalitische Prozesse. Entwicklungsstörungen.

Weniger ins Auge fallend als die herdförmig abgegrenzten Prozesse, doch in den meisten unserer Fälle nachweisbar, sind gewisse ausgebreitete histologische Eigentümlichkeiten, in welchen sich die Hirnpräparate bei kongenitaler Lues von normalem Vergleichsmaterial unterscheiden. In Kapitel III wurde das Verhalten der Gefäße beschrieben und gezeigt, daß die Kapillaren in den meisten unserer Präparate durch ihren Kernreichtum, die Färbbarkeit und die Proliferationserscheinungen ihrer zelligen Elemente und durch die Häufigkeit der Sprossenbildungen vor den Kapillaren des normalen Neugeborenen ausgezeichnet sind. Mit diesen Vorgängen in der Gefäßwand dürfte eine Erscheinung im Zusammenhang stehen, welcher wir auch fern von den herdförmigen Prozessen in manchen Präparaten (besonders der Fälle 1, 3, 6, 7, 11, 12) recht häufig begegnen: die Loslösung adventitialer Elemente aus dem Gefäßverbande.

Im allgemeinen behält die dabei entstehende, offenbar wanderungsfähige Zellform die Eigenschaften einer Adventitialzelle bei, sie ist langgestreckt, hat einen dunklen, schmalen, geraden oder leicht gebogenen Kern und erinnert — wie die in manchen der Herde auftretenden Elemente — stark an die mehrfach genannten „Stäbchenzellen“ NISSL's.

Selten fanden sich auch sehr große, an Riesenzellen erinnernde Elemente mit großem, blassem, hufeisenförmig gebogenem oder auch fragmentiertem Kern in der Rinde, welche offenbar von der gewucherten Gefäßadventitia ihren Ursprung genommen hatten (vgl. Fig. 4 Taf. III).

Während diese letzteren Gebilde ohne weiteres als abnorme Elemente in der Hirnrinde auffielen, ist die Identifizierung stäbchenzellenartiger Elemente im Gehirn des Fötus und Neugeborenen mit Abkömmlingen der Gefäßwand und ihre Unterscheidung von bestimmten Zellformen der Neuroglia sehr oft mit großen Schwierigkeiten verknüpft. Zum Verständnis dieser Schwierigkeiten und um die Bedeutung dieser Unterscheidung überhaupt würdigen zu können, ist es nötig, daß wir zuerst das Verhalten der Glia in unseren Präparaten schildern.

Vorher muß freilich noch einmal — worauf schon in der Einleitung andeutungsweise hingewiesen wurde — mit Nachdruck betont werden,

daß wir bei unserer heutigen Kenntnis über die Stützsubstanz im fötalen und neugeborenen Gehirn noch weit von einem vollen Verständnis entfernt sind. Schon die fundamentale, früher oft erhobene Frage: ob alles, was wir „Glia“ nennen, einheitlicher ektodermaler Herkunft ist, harrt noch ihrer Lösung. Einstweilen dürfte es sich aus praktischen Gründen empfehlen, die protoplasmatische und faserbildende Neuroglia von den embryonalen, weniger differenzierten Spongioblasten zu unterscheiden. Zu der ersteren gehörige Elemente mit langen Fortsätzen finden sich schon in früher Fötalzeit um den Ventrikel, besonders zahlreich im Balken. Ob auch diese Neurogliazellen aus jenen durch einen runden, dunklen Kern und kurze, strahlenförmig um denselben angeordnete Protoplasmateilchen charakterisierten Gebilden, welche ich einstweilen als „Spongioblasten“ bezeichne (vgl. Fig. 7 Taf. III), hervorgegangen sind, mag hier dahingestellt bleiben. Diese letzteren bilden sich fraglos an den meisten Stellen des Gehirns — z. B. um die Gefäße und als „Trabantzellen“ um die nervösen Elemente — im Verlaufe der Entwicklung in Gliazellen um. Vorher aber dürfte ihnen die Aufgabe zufallen, ein embryonales Stützgewebe, das „Neurospongium“, zu bilden, welches in verschiedener Anordnung als ein diffuses Netzwerk Rinde und Mark des embryonalen Zentralorgans erfüllt und morphologisch sowohl wie chemisch sicher vom Gliaprotoplasma unterschieden werden muß (Bethe's „pericelluläres“ und „diffuses Golginetz“ und manche der von Held beschriebenen feinsten „gliösen“ Strukturen dürften zu ihm zu rechnen sein). Über sein Verhalten in normalen und pathologischen embryonalen Gehirnen, wie es sich mir bei Anwendung der zu diesem Zwecke sehr geeigneten Färbung mit eosinsaurem Thionin und Methylenazur darstellte, hoffe ich demnächst an anderer Stelle berichten zu können. Hier sei nur erwähnt, daß Bilder, wie sie sich mir mehrfach in zweifellos pathologisch veränderten embryonalen Gehirnen, vornehmlich um manche Gefäße des Markes darboten, und die ich als eine Wucherung und Verdickung des spongioplasmatischen Netzes deuten möchte, einer der jüngsten meiner Fälle (2) an mehreren Stellen in der Nähe des Ventrikels zeigte.

Die Veränderungen der eigentlichen Glia lassen sich in erster Linie zu den Alterationen der Gefäßwand in Beziehung bringen. An manchen Stellen haben sich dichte Mäntel von protoplasmareichen, mit großen, blassen Kernen versehenen Gliazellen um die gewucherten Gefäße gebildet, welche hier und da von emigrierten Plasmazellen durchsetzt sind. Ein derartiges Bild stellt Fig. 3 der

Taf. III dar. Hier enthält das Protoplasma der stark gewucherten Gliazellen feine, eigentümliche, dunkle Körner in großer Anzahl, die sich bei den Zellen des Erwachsenen nicht finden; mit ihren Fortsätzen scheinen sie in nahe gegenseitige Beziehung zu treten. An anderen Stellen sind nur einzelne Elemente der Neuroglia in der Nähe von Kapillaren stärker gewuchert, senden (im Thioninbild erkennbare) zarte, lange Fortsätze aus, deren kräftigster sich mit einem feinen Füßchen oder mit mehreren Zacken an der Gefäßwand anheftet (Fig. 7, a u. b, Taf. I).

Sehr hübsch zeigen sich die Beziehungen gewucherter Gliazellen zur Wand der Kapillargefäße bei Nigrosinfärbung in der weißen Substanz. Hier finden wir in manchen Präparaten zahlreiche, zerstreut liegende große „Spinnenzellen", welche ihre schlanken Fortsätze nach allen Seiten, hauptsächlich aber gegen die Gefäße senden, die bei schwacher Vergrößerung zum Teil wie mit feinen Stacheln besetzt erscheinen. Diese bei der Lues nicht seltenen Bilder, deren eines bei Immersionsvergrößerung in Fig. 6 der Taf. II dargestellt ist, lassen sich im normalen Gehirn dieses Alters niemals auffinden. Nach meinen bisherigen Erfahrungen sind sie für den luetischen Prozeß, bei dem eine starke Wucherung der Gefäße und der Glia Hand in Hand geht, charakteristisch.

Hervorgehoben mag werden, daß es sich bei den geschilderten Verhältnissen einer zirkumvaskulären Gliawucherung vornehmlich um eine Proliferation der protoplasmatischen Substanz zu handeln scheint. Eine ausgesprochene Faservermehrung um manche Gefäße fand sich nur in dem ältesten meiner Präparate (Fall 12). Dagegen hat an der abgebildeten Stelle des Falles 3 nur eines der dargestellten Elemente ein paar feine Fäserchen gebildet.

Eine Wucherung der protoplasmatischen Neuroglia ohne nähere Beziehung zu den Gefäßen ließ sich am besten in der Nähe der Ventrikel, und zwar im ventrikulären Teile des Balkens nachweisen.[1]) Unsere Fälle zeigten hier bei Anwendung der Anilinfärbungen sehr große, fortsatzreiche Elemente mit großen, chromatinreichen Kernen. Nicht selten finden sich in einer Zelle zwei Kerne; eine größere Anzahl, 3 und 4 Kerne (vgl. Fig. 5, b u. c auf Taf. I), gehört zu den Ausnahmen. Neben den Zellen mit breitem, homogenem Proto-

[1]) Hier finden sich auch normalerweise im jugendlichen Organismus besonders große, vielgestaltige gliöse Elemente, welche meines Wissens zuerst von JASTROWITZ (Arch. f. Psychiatr., Bd. III, S. 168 ff.) ausführlicher beschrieben wurden.

plasma und großen Kernen, deren hellerer Kernsaft mehrere nukleolenartige Gebilde deutlich erkennen läßt, finden sich andere mit langgestreckten, viel verzweigten Leibern und diffus dunkel gefärbten länglichen, oft auch gebogenen Kernen. Dem Protoplasma der letzteren sind oft zahlreiche feine Körnchen (mit der Methylenazurmethode darstellbar) eingelagert (Fig. 5, d u. e, Taf. I). Auch in den der Rinde näher liegenden Teilen der weißen Substanz bis in den Markstrahl hinein — besonders schön im Kleinhirnmark — finden sich bei unseren Fällen Gliaelemente mit deutlichem Protoplasmaleib, der in den Schnitten entweder als ein breiter Kranz den großen Kern allseitig umgibt, oder auch längere Fortsätze in zwei oder mehr Richtungen aussendet. Ähnliche Zellformen scheinen im Gehirn des normalen Neugeborenen, abgesehen von den genannten den Ventrikeln benachbarten Gegenden zu fehlen. Die Gliazellen des in die Rinde einstrahlenden Markes lassen bei den von mir angewandten Methoden nur ganz feine, zart gekörnelte, vom Kern nach verschiedenen Richtungen ausgehende Fortsätze erkennen; dagegen ist eine ausgesprochene, deutlich abgegrenzte perinukleäre Zelleibspartie bei ihnen nicht zu erkennen.

Eine kurze gesonderte Besprechung verdienen schließlich die Gliazellen in der nächsten Umgebung der großen, wohl ausgebildeten nervösen Elemente der zentralen Ganglien. Sie wurden besonders im Thalamus und im Nucleus caudatus der Fälle 2, 3, 6, 7, 12 studiert. Sehr häufig zeigen sie einen deutlich sichtbaren Zellkörper, der sich dem Leibe oder den Fortsätzen der Nervenzelle anschmiegt. Nicht selten sieht man aber auch statt der bekannten Gliazellform mondsichelförmig gebogene oder auch langgestreckte Elemente mit länglichem Kern, welche gleichfalls sich der Konturlinie der Nervenzellen fest anlegen.[1]) Die letztgenannten „Trabanten" erinnern in ihrer Gestalt entschieden an die „Stäbchenzellen" Nissl's; doch trotz ihrer äußerlichen Ähnlichkeit mit diesen scheinen sie mir gliöser Abkunft zu sein. Ich fand solche Formen der Trabantzellen niemals in normalen Präparaten und nicht häufig im erkrankten Gehirne des Erwachsenen, zahlreich dagegen in mehreren Fällen meningitischer Prozesse (Meningitis tuberculosa und epidemica) bei Kindern von 1—3 Jahren.

Wenn schon diese, sicher zur Glia gehörigen Elemente große

---

[1]) Das gleiche Verhalten sah ich vereinzelt auch an großen Pyramidenzellen der motorischen Region von Fall 6.

morphologische Ähnlichkeit mit den adventitialen Stäbchenzellen zeigen, so finden sich an manchen Stellen der weißen Substanz in den Präparaten von Lues congenita Gebilde, bei denen eine solche Unterscheidung mit Sicherheit überhaupt nicht möglich ist. Und das dürfte nicht allein für luetische Gehirne gelten! Mit einigem Nachdruck möchte ich hervorheben, daß solche Elemente mit langgestreckten zarten Zelleibern und schmalen dunklen Kernen sich in der weißen Substanz beim Neugeborenen auch in Fällen finden, bei denen keinerlei Anhaltspunkt für die Annahme pathologischer Veränderungen gegeben ist.

Die Entscheidung, ob diese Elemente zur Glia gehören, oder ob sie mesodermaler Abkunft sind, wäre für die Erkenntnis des histologischen Aufbaus des fötalen und neugeborenen Gehirns und für das Verständnis der in pränataler und jugendlicher Zeit einsetzenden krankhaften Prozesse von großer Wichtigkeit. Leider ist es meinen bisherigen Bemühungen: Methoden zu finden, durch welche sich etwa das Protoplasma der migratilen mesodermalen Elemente vom Gliaprotoplasma färberisch differenzieren ließe, nicht gelungen, in diese Frage Klarheit zu bringen. Meine bisherigen, vornehmlich mit den gebräuchlichen Anilinfärbungen gewonnenen Resultate über die genannte Frage einer morphologischen Trennung zwischen den mesodermalen „Stäbchenzellen" und langgestreckten gliösen Elementen im fötalen und neugeborenen Gehirn führten mich zu einigen unterscheidenden Kriterien, welche in vielen Fällen genügen mögen. Der im allgemeinen dunklere Kern der „Stäbchenzellen" würde durch eine die Fortsätze in ihrer Längsrichtung teilende Linie ziemlich genau halbiert, während er bei den gestreckten Gliazellen ein wenig exzentrisch neben den Fortsätzen zu liegen pflegt; das Protoplasma der Stäbchenzellenfortsätze verbreitert sich ganz allmählich und nur in geringem Maße in der perinukleären Partie, bei den Gliazellen dagegen findet sich meist eine etwas breitere Ansammlung von Protoplasma um den Kern; der Zelleib der Gliazellen ist im ganzen ein wenig heller gefärbt als bei den Stäbchenzellen und ist — wie das Nissl wiederholt betont hat — gegen die ungefärbte Umgebung nur mit größter Mühe abgrenzbar.

Von diesen Kriterien scheint mir das letztgenannte nicht nur das für die Unterscheidung sicherste, sondern auch das prinzipiell Wichtigste zu sein, indem es nämlich die Gliazelle als ein durch feinste, bei den gewöhnlichen Färbungen kaum erkennbare Ausläufer mit seiner gesamten Umgebung auf das Innigste verbundenes Element

gegenüber dem deutlicher von der Umgebung abgrenzbaren mesodermalen Fremdling charakterisiert. In den meisten Fällen, in denen die übrigen Kriterien versagen, genügt es auch, um die langgestreckten Gliazellen als solche zu erkennen. Sehr schwierig aber ist es dort, wo diese feinsten, bei jeder neuen Einstellung mit der Mikrometerschraube immer neu auftauchenden Fortsätze fehlen, die gewünschte Entscheidung zu treffen.

In seltenen Fällen kann ein sorgfältiger Vergleich zweifelhafter Gebilde mit den sicheren Zellen der Neuroglia einerseits, den noch innerhalb des Gefäßverbandes liegenden Elementen der Adventitia andererseits zum Ziele führen. Dieser Weg, der mir bereits in zwei Fällen von Hirnerkrankung in jugendlichem Alter gute Dienste geleistet hat,[1]) ließ sich in unserem Falle 2 mit Erfolg einschlagen. Hier fiel es nämlich auf, daß ein Teil der Adventitialzellenkerne an einigen Stellen des Markes sich im Zustande einer eigentümlichen Hyperchromatose befand, welche hauptsächlich die Kernwand betraf. Durchaus der gleiche Zustand des Kernes zeigte sich aber auch bei vielen der langgestreckten Elemente, die sich entfernt von den Gefäßen frei im Marke befanden, und die sich dadurch von den Gliazellen leicht unterscheiden ließen (Fig. 8 a, Taf. I).

Bei dem soeben beschriebenen Verhalten der Kerne ist allerdings eines zu beachten: es darf uns als eine intravitale Veränderung nur in Präparaten solcher Fälle gelten, welche frisch zur Sektion kamen. Schmaus und Albrecht (76) haben in einer schönen Arbeit bereits vor vielen Jahren darauf aufmerksam gemacht, daß sehr ähnliche hyperchromatische Veränderungen des Kernes und speziell der Kernmembran als eine nekrobiotische Erscheinung dann auftreten, wenn ein Organ nach Entnahme aus dem Tierkörper einige Zeit bei Körpertemperatur aufbewahrt und dann erst fixiert wurde. Wenn ich also in mehreren Fällen, bei denen eine stärkere Mazeration der abgestorbenen Frucht vorhanden war, ähnlichen Bildern im Gehirn begegnete, so lassen sich aus ihnen irgendwelche Schlüsse nicht ziehen. In den genannten Fällen fanden sich zahlreiche Elemente im Zustand umschriebener oder allgemeiner Kernhyperchromatose, zum Teil auch in evidentem Kernzerfall, und zwar betrafen diese Erscheinungen sowohl die gliösen wie die adventitialen

[1]) Einmal bei dem in den Beitr. zur Lehre v. d. Meningitis tuberculosa am Schlusse erwähnten jugendlichen Falle von tuberkulöser Meningitis (vgl. Nissl, Histol. Arbeiten, Bd. II, Taf. XXV, Fig. 2), ein anderes Mal bei einer noch nicht publizierten Hirnerkrankung eines Finkennestlings.

Zellen. Meist ging damit — wohl auch als Erscheinung der Mazeration zu deuten — eine schlechte Färbbarkeit des Zelleibes Hand in Hand.

Wie gesagt, ließen sich die beschriebenen eigentümlichen Kernverhältnisse nur in einem Falle zur Erkennung der mesodermalen Abkunft mancher in der Gehirnsubstanz frei befindlichen Elemente mit Erfolg verwerten. Die Abstammung vieler anderer Zellen, und zwar sowohl in unseren Präparaten von Lues wie im normalen Gehirn des Neugeborenen, blieben in ihrer Deutung zweifelhaft, doch ließ sich das eine mit aller Sicherheit sagen, daß die Zahl derartig langgestreckter, einen solchen Zweifel erweckender Gebilde in den luetischen Präparaten eine unvergleichlich viel größere war, als unter normalen Verhältnissen.

Im Anschluß an die Veränderungen der gliösen Elemente mag hier noch kurz eine Proliferation des Ependyms erwähnt werden, welche die Fälle 6 und 12 an verschiedenen Stellen, am deutlichsten in der Wand der Seitenventrikel erkennen lassen. Überall im zellreichen zirkumventrikulären Gewebe finden sich hier Quer- und Schrägschnitte von Ependymschläuchen, deren große, blasige Zellen zum Teil ins Lumen dieser Schläuche abgestoßen sind. Eine Wucherung der den Ventrikel selbst auskleidenden Elemente ist hier nicht mehr vorhanden, dagegen sehr ausgesprochen in der Wand des 4. Ventrikels derselben Fälle; vielmehr waren diese großenteils in degenerativem Sinne verändert und in das Ventrikellumen desquamiert. Frische, flächenhafte Ependymwucherung geringeren Grades wiesen die Fälle 1, 3, 5 auf.

Über pathologisch erscheinende Prozesse an den Nervenzellen ist nicht viel zu sagen, da einerseits bei den angewandten Konservierungsmethoden die Darstellung der sehr zarten nervösen Elemente der jugendlichen Rinde großenteils eine wenig vollkommene war, und da andererseits über das normale Verhalten dieser Zellen im embryonalen und neugeborenen Gehirn einstweilen noch viele Fragen offen bleiben. Besonders betont mag werden, daß es mir — auch bei speziell auf diese Frage gerichteter Aufmerksamkeit — nicht gelang, irgendwelche Veränderungen progressiver Natur an ihnen nachzuweisen, auch keine Erscheinungen, welche auf ein Zurückbleiben in der Entwicklung dieser Elemente bei der hereditären Lues gegenüber normalen Präparaten gleichen Alters deuten ließen.

Bilder, welche sich auf degenerative Prozesse zurückführen lassen, sind speziell in den Rindengebieten mit weitgehender Glia-

wucherung und ausgesprochenen infiltrativ-entzündlichen Veränderungen nicht selten, insbesondere finden sich in manchen Präparaten feinere und gröbere runde Körnchen um besonders dunkel gefärbte Nervenzellen. Sie liegen dem Zelleib und den Protoplasmafortsätzen eng an und erinnern entschieden an jene Bilder aus dem Gehirne des Erwachsenen, welche als Zerfallserscheinungen feiner perizellulärer Strukturen („zerfallene Golginetze“ NISSL's) mehrfach beschrieben worden sind. Ihre Deutung, — speziell die Frage, ob es sich nicht doch vielleicht auch bei ihnen um durch die Fixierung hervorgerufene Kunstprodukte handeln könnte, lasse ich dahingestellt.

Recht interessant sind in manchen Präparaten Veränderungen an jenen großen embryonalen Nervenzellen des äußersten zellarmen Rindensaumes, welche ich anderenorts als „CAYAL's Horizontalzellen“ ausführlicher beschrieben habe. Besonders an Stellen einer starken Verdickung und Infiltration der Pia Mater sieht man, wie diese Elemente von sehr zahlreichen in Wucherung begriffenen Gliazellen umgeben sind und selbe die Erscheinungen einer groben Vakuolisation oder eines bröckeligen Zerfalles darbieten.

Die genannten Orte besonders ausgesprochener pialer Veränderung erregen unser Interesse noch dadurch, daß an ihnen hie und da ein direktes Übergreifen der pialen Entzündung auf die Rinde zustande kommt, wie wir es von den verschiedensten meningitischen Prozessen kennen.[1] Derartige Stellen einer beginnenden Meningoencephalitis ließen sich in erster Linie bei den Fällen 1, 3, 7 nachweisen, von denen oben über besonders schwere Veränderungen in der weichen Hirnhaut berichtet wurde.

Wohl findet sich auch in den anderen Präparaten vereinzelt einmal ein Fibroblast, eine Plasmazelle, welche die Grenze des Rindensaumes überschritten hat; auch ist bei fast allen Fällen die äußerste Rindenperipherie ein bevorzugter Platz für eine Wucherung der Neuroglia, für eine Proliferation der Gefäßwandelemente und eine Loslösung von „Stäbchenzellen“ aus der Gefäßadventitia. Doch zeigen nur die Fälle 1, 3, 7, besonders wieder in ihren frontalen Teilen, einen eigentlichen Durchbruch pialer Elemente in die Rinde. Die Fig. 1 auf Taf. II gibt eine solche Stelle bei mittlerer Vergrößerung wieder. Wir sehen hier an der der Rinde zugewendeten Seite um eine kleine Arterie eine besonders dichte Zellanhäufung

[1]) Vgl. darüber meine Arbeit über die Meningitis tuberculosa.

in der Pia, welche sich bei genauerer Betrachtung als eine sehr starke Fibroblastenwucherung (mit ganz vereinzelten Plasmazellen) erweist. Von der Pialgrenze aus dringen büschelförmig reichliche Zellmassen bis etwa in die Mitte der Molekularschichte der Rinde vor. Auch bei diesen eindringenden Elementen handelt es sich vorzugsweise um Fibroblasten, meist von schlankerer zierlicherer Form, als wir ihnen in der Pia begegnen. Viele dieser Elemente haben kleine, zackig konturierte, sehr dunkle, andere auch wieder große, blasse Kerne mit einzelnen besonders groben Partikeln chromatischer Substanz, Erscheinungen, die wir wohl als beginnende Degeneration anzusehen berechtigt sind. Neben diesen Fibroblasten wuchern eine größere Anzahl von Gefäßkapillaren mit protoplasmareichen, sich lebhaft färbenden Endothelzellen ein. Degenerierte „große Rundzellen“ finden sich vereinzelt, zahlreicher jene kleinen, mit unregelmäßig gestalteten, hell sich färbenden Kernen versehenen Elemente, welchen wir, in größeren Haufen abgegrenzt, in der Pia begegnet sind.

Die gliösen Elemente der Rinde selber sind in lebhafter Wucherung: man sieht große, reichlich dunkle Körnchen im Protoplasma enthaltende, zum Teil verästelte Gliazellen mit unregelmäßig gestalteten Kernen. An manchen Stellen ist es auch zu einer beträchtlichen Gliafaserproduktion gekommen. Die CAYAL'schen Horizontalzellen des äußersten Rindensaumes sind im Gebiete der Invasion zum größten Teile verschwunden.

Besonders ausgesprochen sind an solchen Stellen die Wucherungserscheinungen bei den jungen Gefäßwandelementen. Überall in den Schnitten finden sich frische, noch solide Sprossen, welche einen langen, oft spiralig gerollten Fortsatz vertikal zur Rinde senden. Zum Teil scheinen diese Sprossen sich nach Art der Stäbchenzellen aus dem Gefäßverbande zu lösen und sich als eigentümliche peitschenförmige Gebilde frei im Gewebe aufzuhalten (Taf. II, Fig. 5).

An den ins Auge gefaßten Stellen finden sich auch in den tieferen Rindengebieten besonders weitgehende Veränderungen. Gerade hier sind die infiltrativ-entzündlichen Erscheinungen, die Gefäßproliferation und Bildung von Stäbchenzellen, das Auftreten jener oben beschriebenen großen mesodermalen Elemente (vgl. Taf. III, Fig. 4) und eine weit über das sonst zu findende Maß hinausgehende Gliawucherung am besten zu studieren.

Ein sehr auffallendes Bild, über welches ich an anderem Orte

ausführlicher berichtet habe,[1]) mag hier noch kurz beschrieben werden. In den Fällen 1, 2, 3, 7, weniger ausgesprochen in 6, fanden sich im tiefen Mark, nahe dem Ventrikel, eigentümliche Zellhaufen an den Gefäßen. Bei schwacher Vergrößerung (vgl. Textfigur 13) erschienen sie am ehesten wie kleine Granulationsknötchen, oder dort, wo sie mehr mantelförmig und scharf abgegrenzt ein Gefäß umhüllten, wie mächtige kleinzellige Infiltrate. Bei genauerer Untersuchung stellte es sich heraus, daß es sich bei den Zellen, welche sie zusammensetzen, weder um aus dem Blutstrom stammende Elemente handeln kann, noch daß sie in einer direkten Beziehung zu der Gefäßwand stehen. Vielmehr gleichen sie morphologisch völlig den „Spongioblasten" des embryonalen Gehirns, welche in der weiteren Umgebung der genannten Stellen zahlreich verstreut liegen. Bei Färbung mit eosinsaurem Thionin und Methylenazur ließ sich zwar eine Verdichtung des spongioplasmatischen Netzes nicht nachweisen; doch blieb es weitaus am wahrscheinlichsten, daß wir es hier mit Inseln besonders lebhafter Proliferation von Spongioblastenkernen zu tun haben.

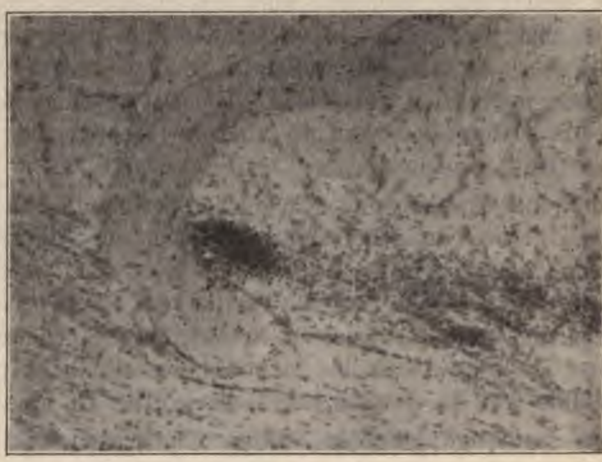


Fig. 13. Spongioblastenknötchen, im Winkel eines mittelgroßen venösen Gefäßes liegend.

Diesen Zellhaufen um die Gefäße begegnen wir im fötalen Gehirn des 5. und 6. Monats ganz regelmäßig, und zwar finden sie

[1]) Beiträge zur Lehre von der Entwicklung und den Entwicklungsstörungen der Großhirnrinde. Histolog. und histo-pathol. Arbeiten über die Großhirnrinde, Bd. III (ist im Erscheinen begriffen).

sich um diese Zeit am dichtesten und zahlreichsten; es wird uns daher nicht wundern, daß wir diese Erscheinung vornehmlich in den jüngsten unserer Fälle von Lues (1, 2, 3) nachweisen konnten, wenn sie auch normalerweise im 7. und 8. Monat lange nicht mehr so dicht und zahlreich zu sein pflegen, wie unsere Abbildung sie zeigt. Im Gehirn des reifen Neugeborenen fand ich sie normalerweise niemals; außer unseren Fällen 6 und 7 bot sie nur ein einige Wochen alt gewordenes Kind dar, dessen Hirnveränderungen im Sinne einer weitgehenden Entwicklungsstörung ich a. a. O. beschrieben habe.

Für die Deutung dieses Befundes werden wir ähnliche Annahmen machen müssen, wie sie oben für die Erklärung der Anwesenheit der „großen Rundzellen" in der Pia mitgeteilt wurden, daß nämlich ein für gewisse Stadien der embryonalen Entwicklung normaler Bildungsprozeß unter der pathologischen Bedingung einer luetischen Keimschädigung und vermutlich auf Kosten anderer Gewebsteile über die normale Zeit seiner Dauer fortbesteht.

Kapitel VII.

Auftreten lipoider Stoffe in Pia und Hirnsubstanz.

Das Vorhandensein von Körpern in meinen Präparaten, welche sich mit Osmium schwärzen und sich durch die bekannten Fettfarbstoffe im Formol-Gefrierschnitt darstellen lassen, mag wegen der Beachtung, welche ihnen seit VIRCHOW's ersten diesbezüglichen Mitteilungen von den über Lues congenita und das Gehirn des Neugeborenen arbeitenden Autoren geschenkt worden ist, hier in kurzem eigens besprochen werden. Ich verzichte dabei auf eine ausführliche Würdigung der sehr beträchtlichen Literatur über diesen Gegenstand, im speziellen auch auf eine eingehendere Diskussion der Frage, auf welchem Wege diese Fettkörper in die Zellen gelangen, und welche Elemente es sind, die sie vorzüglich aufnehmen, da einmal meine Untersuchungen nach dieser Richtung sich bisher nicht über ein genügend großes Material erstrecken, ferner aber eine innerhalb des letzten Jahres im histo-pathologischen Laboratorium der Münchner Psychiatrischen Klinik angefertigte Arbeit MERZBACHER's [1]) demnächst ausführliche Mitteilungen über diesen Gegenstand bringen wird. Vielmehr soll uns hier haupt-

[1]) Die Arbeit wird erscheinen im III. Bande von NISSL's und ALZHEIMER's histolog. und histo-patholog. Arbeiten über die Großhirnrinde.

sächlich die Frage beschäftigen, inwieweit sich unsere Gehirnpräparate von luetischen Neugeborenen bezüglich des Auftretens von Fettkörpern in Pia und Hirnsubstanz von dem normalen Vergleichsmaterial unterscheiden.

Bekanntlich hat Virchow (36, 37, 38) in seinen verschiedenen Arbeiten über die „Encephalitis interstitialis congenita" die Anschauung vertreten, daß im kongenital syphilitischen Gehirn sich ein ausgebreiteter, oft herdförmig abgegrenzter Prozeß nachweisen lasse, der im Auftreten sehr zahlreicher „Fettkörnchenzellen" histologisch charakterisiert sei und pathologisch als eine Entzündung des Gehirns angesehen werden müsse. Dieser Auffassung trat als Erster Hayem (77) entgegen, der — freilich nur an der Hand eines kleinen Untersuchungsmaterials — den Standpunkt vertrat, das Auftreten von Fettkörpern im Gehirn des Neugeborenen sei sicher nicht für Lues charakteristisch; möglicherweise werde überhaupt dieser Befund durch die normalen Verhältnisse des sich entwickelnden Zentralnervensystems begünstigt. Wieder anders lehrte Parrot (78), welcher Virchows „Encephalitis" zwar auch als einen pathologischen Befund, doch nicht als Ausdruck eines entzündlichen Prozesses, sondern als bedingt durch die Inanition des Neugeborenen, als eine fettige Entartung der Neuroglia im Neugeborenengehirne betrachtete. In Deutschland trat vorzüglich Jastrowitz (39) als Gegner der Virchow'schen Lehre auf; an der Hand eines sehr großen Materials (65 Fälle vom 5. Fötalmonat bis zum 3. Lebensjahre) wies er nach, daß ein reichlicher Fettgehalt der Elemente der Stützsubstanz für gewisse Stadien der normalen Entwicklung charakteristisch sei, daß sein Fehlen in diesem Zeitraum, der sich etwa vom 8. Fötalmonat bis zu den ersten Wochen nach der normalen Geburt erstrecke, als pathologisch angesehen werden müsse. Dagegen betrachtet auch Jastrowitz das Auftreten der „Fettkörnchenzellen" in früheren Entwicklungsstadien und in einer späteren Zeit nach der Geburt als den Ausdruck eines krankhaften Geschehens.

In späteren Jahrzehnten haben zwei gesonderte Fragen verschiedene Autoren beschäftigt: einmal die Frage nach der Herkunft lipoider Stoffe im Zentralnervensystem während der Entwicklung, welche von Wlassak (79) in seiner gründlichen Arbeit dahin beantwortet wird, daß die Quelle des Myelins und seiner „Vorstufen" (Fett, Lecithin, Protagon) im Blute anzunehmen sei, daß es von dort an das „nervöse Stützgewebe" gelange und dieses wieder die Aufgabe habe, es von den Blutgefäßen an die Nervenfasern zu übertragen. Andererseits wurde bei den Diskussionen über die

Lehre von der Entzündung von den pathologischen Anatomen die von VIRCHOW bereits in positivem Sinne beantwortete Frage erhoben, ob wir die zu einer Anhäufung von „Fettkörnchenzellen" führenden Prozesse im Gehirn als entzündliche zu betrachten berechtigt sind. Während z. B. KLEBS (80), ORTH (81), LANGERHANS (82) diese Frage bejahen, vertritt SCHMAUS (83) in seinem Referat über den Standpunkt der Myelitisfrage bis zum Jahre 1903 die Meinung, daß eine letzte Lösung dieses Problems der Zukunft vorbehalten bleiben müsse.

Ein Moment, das die Schwierigkeit der uns hier beschäftigenden Frage noch erhöht, besteht darin, daß nach den Untersuchungen von BARBACCI und CAMPACCI (84) einige Zeit nach dem Tode durch postmortale Zersetzungsvorgänge Körper innerhalb der Nervenfasern auftreten, welche Osmium zu reduzieren imstande sind. Wir werden daher gut tun, bei einer Besprechung unserer Ergebnisse, welche sich auf eine eingehendere Untersuchung der Gehirne von Fall 1, 3, 6, 7, 8, 10, 11, 12 beziehen, die Präparate von den totgeborenen Kindern 1 und 6 mit Vorsicht zu verwerten, in erster Linie aber die Fälle 3, 7, 11, 12 bei unserer Besprechung zu berücksichtigen, deren Gehirne sofort nach dem Tode seziert und in die Fixierungsflüssigkeiten eingelegt werden konnten.

Osmium reduzierende Körper fanden sich in der Pia unserer Präparate zum Teil schon intravaskulär, und zwar dort, wo größere Ansammlungen von leukocytären Elementen auf eine Stauung des Blutstromes hindeuteten. Hier lagen sie zum Teil in Form gröberer und feinerer Körnchen zwischen den Blutzellen frei im Lumen der Gefäße, zum Teil auch in weiße Blutkörperchen eingeschlossen. Ein solches Element aus einer Pialarterie des Falles 3, welches ganz angefüllt ist von mit Osmium sich schwärzenden Teilchen, zeigt Fig. 10a der Taf. I.

In den großen Gefäßen der Pia sind Fettsubstanzen auch im Endothel, sowie in der Adventitia abgelagert. Besonders reichlich zeigte sie das in der Textfigur 6 dargestellte schwer veränderte Gefäß vom Falle 7 in seinen vakuolisierten endothelialen Elementen.[1]) Auch die Intima jener Venen, bei denen sich eine besonders starke Wucherung und Abstoßung des Endothels in das Lumen findet, ist stellenweise dicht mit Fettkörnchen angefüllt, und die im Lumen befindlichen „Makrophagen" enthalten gröbere und feinere Partikel in großer Menge.

[1]) Auf die von DEGENKOLB (73) beschriebenen Endothelvakuolen wurde in unseren jugendlichen Präparaten nicht geachtet.

Außerhalb der Gefäße findet sich Fett in der Pia, besonders im Leibe jener ausführlich beschriebenen „großen Rundzellen“ in allen darauf untersuchten Fällen sehr reichlich; auch die lebhaft gewucherten, häufig vakuolisierten Fibroblasten in den Fällen 1, 3, 7 enthielten stellenweise Fett in großen Mengen.

Endlich ist zu erwähnen, daß einer der von Fall 3 erwähnten pialen Herde, innerhalb deren die sämtlichen pialen Elemente regressive Veränderungen deutlich erkennen lassen, mittels der Marchi'schen Methode untersucht, die Anwesenheit sehr reichlicher Fettsubstanzen zeigt.

Sobald wir aus der Pia in die Hirnsubstanz selber eintreten, sind die Fettkörnchen weit weniger zahlreich. Auch hier finden wir sie vornehmlich in der Gefäßwand, und zwar sind es einzelne Adventitialzellen, welche, ganz mit Fett erfüllt und stellenweise als rechte „Fettkörnchenzellen“ imponierend, schon bei schwächeren Systemen ins Auge fallen. Die Gefäßendothelien zeigen nur hier und da zahlreiche feine Körnchen, gelegentlich mit gröberen untermischt, am ausgesprochensten in den Fällen 3, 7, 12.

Dieselben feinen Körnchen sind an manchen Stellen der genannten drei Fälle auch in den gewucherten perivaskulären Gliazellen enthalten. Und zwar liegen sie hier zum Teil in kleinen Haufen im Zelleibe zusammen, besonders zahlreich aber am Rande der Fortsätze, vornehmlich derer, welche gegen die Gefäße gesendet werden. Oft macht es mehr den Eindruck, als ob diese Körnchen den Fortsätzen angelagert, als von ihrem Protoplasma eingeschlossen seien. Bei manchen Gliazellen ist der spinnenförmige Leib, mit Karmin nur äußerst schwach gefärbt, am besten durch diese Reihen schwarzer Körnchen erkennbar. Andere Elemente der Glia zeigen, besonders bei Herxheimers Scharlachfärbung, einen dicht mit gröberen Fettschollen angefüllten, mehr abgerundeten Körper.

Hier und da finden sich in den Fällen 3 und 7 Fettsubstanzen auch in langgestreckten, spindelförmigen Elementen des Markes. Inwieweit es sich bei diesen um Elemente der Neuroglia oder um adventitiale „Stäbchenzellen“ handelt, läßt sich freilich bei der zarten Karminfärbung des Zelleibs noch weniger als bei Anwendung der Anilinfärbungen entscheiden. In denselben Fällen (3 und 7) finden sich auch reichliche Fettkörnchen in Elementen der Hirnrinde, hauptsächlich der schwer geschädigten frontalen Teile. Und zwar scheint es sich hier vornehmlich um einen Fettgehalt der Glia, stellenweise aber auch um Fettkörnchen in Ganglienzellen zu handeln.

Besonders erwähnt seien die herdförmigen Bildungen in den Fällen 3, 7, 12. In diesen läßt sich eine weitgehende Verfettung sämtlicher Elemente, sowohl der gliösen wie der aus den Gefäßwänden stammenden, besonders aber auch der fixen Gefäßwandzellen selber nachweisen, und zwar scheint dieser Fettgehalt mit den hier und da deutlich erkennbaren regressiven Veränderungen der einzelnen Elemente einigermaßen parallel zu gehen.

Endlich ist zu bemerken, daß die Fälle 1 und 3 reichlich mit Osmium geschwärzte Körnchen frei in der weißen Substanz liegend erkennen lassen. Diese Körnchen bilden meist kleine Haufen und scheinen Nervenfasern angelagert zu sein.

Auch bezüglich seines Fettgehaltes nimmt Fall 11 wieder eine gewisse Sonderstellung ein. Hier finden sich massenhaft Fettkörnchen in der fibroplastisch gewucherten Pia und in den fixen Elementen, speziell in der Adventitia der pialen Gefäße. Besonders auffallend aber sind die in die Rinde und weiße Substanz des Gehirns einstrahlenden Gefäße durch eine hochgradige Verfettung vorzüglich der adventitialen Elemente. Auch die perivaskuläre Glia zeigt einen starken Fettgehalt, während sie in weiterer Entfernung von den Gefäßen von Fettkörnchen frei ist.

Wenn wir die geschilderten Verhältnisse, welche die Präparate von Lues congenita aufweisen, mit den Befunden normaler Gehirne vergleichen, so läßt sich mit einiger Bestimmtheit sagen, daß die Normalpräparate der gleichen Altersstufen im allgemeinen das gleiche Verhalten zeigen. Insbesondere enthalten die „großen Rundzellen" der Pia stets einzelne sich bei Osmiumbehandlung schwärzende Körnchen; ebenso lassen sich innerhalb der fixen Gefäßwandelemente in allen normalen Fällen vereinzelte Fettkörnchen nachweisen. Frei im Gewebe liegende Körnchenhaufen (wie in Fall 1 und 3) fand ich nur im fötalen Gehirn, etwa bis zum 7. und 8. Schwangerschaftsmonat, dagegen nicht mehr bei ausgetragenen Neugeborenen. Die Spongioblasten und Gliazellen der Rinde waren stets frei von Fett; dagegen ließen sich im Marke, besonders in seinen tieferen Teilen, immer einige gliöse Elemente finden, welche Fettsubstanzen enthielten. Stets aber war das intrazelluläre Fett (in „großen Rundzellen", pialen Fibroblasten, Gefäßwandelementen und Glia) weit weniger reichlich vorhanden als in unseren Fällen kongenitaler Lues.

Wenn wir demnach in prinzipieller Hinsicht einen Unterschied zwischen normalen und luetischen Hirnpräparaten hinsichtlich ihres Fettgehaltes — abgesehen natürlich von jenen „encephalitischen"

Herdchen in Rinde und Mark — nicht mit Sicherheit konstatieren können, so ist doch eine quantitative Differenz unverkennbar.

Von den zum Vergleich hinzugezogenen pathologischen Präparaten verdient jener in Kap. IV erwähnte Fall einer ganz diffusen Durchsetzung von Rinde und Mark mit großen, offenbar dem Gefäßapparat entstammenden mesodermalen Elementen ein gewisses Interesse. Hier waren nämlich alle jene „großen Rundzellen“ dicht angefüllt mit kleinsten Fettkörnchen; überdies enthielten die endothelialen und adventitialen Elemente Fett in reichlicher Menge, weit weniger dagegen die Zellen der Neuroglia. Erwähnenswert erscheint auch — gegenüber der Ansicht früherer Autoren, speziell Parrots (78) —, daß in diesem aus früher Fötalzeit stammenden Präparate bereits die ganze Hirnrinde mit diesen „Fettkörnchenzellen“ durchsetzt war.

Für die interessante Frage, ob die Fettsubstanzen im Gehirn des Neugeborenen überhaupt, bei kongenitaler Lues im speziellen, als Ausdruck einer proliferativen Tätigkeit der das Fett enthaltenden Elemente oder als eine Erscheinung regressiver Veränderungen aufzufassen ist, bietet mein Material nur wenig Anhaltspunkte. Höchstwahrscheinlich muß bei dieser Fragestellung in weitestgehender Weise zwischen den verschiedenen Fett enthaltenden Elementen und den Orten ihres Auftretens unterschieden werden; sicher wird es dahei auch zweckmäßig sein, mehr, als es bisher geschehen ist, eingehende histologische Voruntersuchungen mit Färbemethoden zu machen, welche die einzelnen Elemente und ihre feinsten Strukturen darzustellen geeignet sind.

In unseren Präparaten ist einmal dort ein Auftreten von Fettsubstanzen evident, wo histologisch regressive Veränderungen der Zellen sich nachweisen lassen, so z. B. an manchen Stellen innerhalb der Pia mater, in der Gefäßadventitia, speziell des Falles 11. Ferner scheinen schon im sich entwickelnden Gehirne lipoide Körper mit Vorliebe dort aufzutreten, resp. von den gewucherten Elementen aufgenommen zu werden, wo nervöse Substanz herdförmig zugrunde gegangen ist. Endlich dürften die Beziehungen zwischen schweren histologischen Veränderungen (z. B. in den frontalen Rindenpartien der Fälle 1, 3, 7) und dem Auftreten von Fett, sowie die Lagerung dieser Fettkörnchen in den einzelnen Gewebselementen dafür sprechen, daß ein Transport von Fettkörpern, welche auf regressiven Wegen im nervösen Gewebe entstanden sind, durch die Gliazellen zu den Gefäßen hin stattfindet, in ähnlicher Weise, wie uns dies aus dem erwachsenen Gehirn z. B. für den Transport des Blutpigments oder

bei experimenteller Einführung von Tusche in die Hirnsubstanz bereits seit langem bekannt ist.

Kapitel VIII.

Beziehungen zwischen histo-pathologischen Veränderungen und Spirochäten-Infektion.

Am Schlusse der Besprechung der pialen Veränderungen in unseren Präparaten wurde bereits darauf hingewiesen, daß sich die Spirochaete pallida bei 9 der 12 Fälle im pialen Gewebe, sei es vereinzelt oder in größeren Mengen, nachweisen läßt. Auch wurden bereits nähere Beziehungen des Syphiliserregers zu den Gefäßen angedeutet, auf die wir nunmehr genauer einzugehen haben.

Durch die Untersuchungen von Ravaut und Ponselle (85) wissen wir, daß es gelegentlich schon intra vitam gelingt, die Spirochaete pallida in großen Mengen im Blute des hereditär-syphilitischen Kindes nachzuweisen. Dieselben Autoren (43) haben auch im Schnittpräparat die Anwesenheit der Spirochäten innerhalb der Gefäße, speziell der Venen der Pia mater, zu konstatieren vermocht.

Den gleichen Befund habe ich in meinen Präparaten erheben können. Besonders in der stark veränderten Hirnhaut der Fälle 1, 3, 7, vereinzelt aber auch in 4, 6, 8, 12, finden sich in pialen Gefäßen, und zwar in Arterien sowohl wie Venen, einzelne Spirochäten zwischen den Elementen des Blutes. Ganz vereinzelt ließen sich auch Spirochäten im Lumen der großen Gefäße nahe dem Ventrikel nachweisen; zahlreicher fanden sie sich in den durch Leukocytenthromben verschlossenen Markgefäßen des Falles 7. An allen diesen Stellen lagen sie stets zwischen den Erythrocyten und den leukocytären Elementen; nähere Beziehungen zu den letzteren oder zu den ins Lumen abgestoßenen Endothelzellen der pialen Venen konnte ich nicht konstatieren. Um so deutlicher trat das Verhalten des Syphiliserregers gegenüber der Arterienintima hervor. In manchen der Arterien, bei denen eine weitgehende Wucherung und Vakuolisation der Endothelzellen oben beschrieben worden ist, ließ sich nachweisen, daß Spirochäten zwischen den einzelnen Endothelzellen liegen (Taf. IV, Fig. 1); andere scheinen in Elemente der Intima eingedrungen zu sein; reichlicher liegen sie hinter der Membrana elastica interna.

Bei größeren Arterien ist auch die Muskularis von einzelnen

Spirochäten durchsetzt; besonders zahlreich finden sich die Parasiten in der Adventitia.

Von ungeheuren Mengen der Spirochaete pallida sind in manchen Präparaten der Fälle 3 und 7 die Wände der venösen Pialgefäße erfüllt, derart, daß diese Gefäße schon bei schwacher Vergrößerung durch eine schwärzliche Färbung gegenüber dem gelbbräunlichen Tone der Umgebung auffallen. Mehrfach hatte ich den Eindruck, als ob an diesen Stellen eine Vermehrung der Spirochäten stattfände. Es lassen sich nämlich gerade hier lange, fadenartige Bildungen von 5—8 aneinanderliegenden Parasiten auffinden, welche an die durch schnell aufeinanderfolgende Querteilungen entstehenden Bilder in Bakterienkulturen erinnern (Taf. IV, Fig. 3).

Dieser Befund, welcher in anderen Organen bisher nicht erhoben zu sein scheint, ist vielleicht für die Beurteilung der Stellung des Syphiliserregers im System der Mikroben von einiger Bedeutung. Schaudinn, der Entdecker der Spirochaete pallida, hat bekanntlich nähere Beziehungen dieses Parasiten zu den Trypanosomen angenommen, da es ihm (kurz vor seiner ersten Publikation über die Syphilisspirochäte) gelungen war, im Generationswechsel eines zu den Trypanosomen gehörigen Blutparasiten des Steinkauzes ein spirochäten-ähnliches Stadium nachzuweisen (86), und da er teils an der Spirochaete pallida selber, teils an ihren nächsten Verwandten die charakteristischen Zeichen der Trypanosomenform (undulierende Membran, lokomotorischen Kernapparat) erkennen zu können glaubte (vgl. 45). In dieser Ansicht ist ihm die Mehrzahl der Parasitologen nicht gefolgt. Zwar wurden die Untersuchungen Schaudinn's über das Trypanosoma der Athene noctua bisher nicht wiederholt; doch haben weitere eingehende Untersuchungen über den Syphiliserreger dessen Protozoennatur nicht bestätigt, so daß Autoren wie Rob. Koch, Laverran, Borrel einstweilen den Standpunkt vertreten, „daß die Spirochäten die charakteristischen Eigenschaften echter Bakterien besitzen, und daß für ihre Zugehörigkeit zu den Trypanosomen jeder sichere Beweis fehlt" (vgl. 45).

Auch die erwähnten Bilder in der Pia der Fälle 3 und 7 scheinen für die Bakteriennatur der Syphilisspirochäte zu sprechen. Es ist zu ihnen zu bemerken, daß die Präparate, aus welchen sie entnommen wurden, von dem frischesten von mir untersuchten Materiale stammen, das mit aller nötigen Vorsicht der Levaditi'schen Silberimprägnation unterworfen wurde. Ich glaube daher ein durch das Imprägnationsverfahren oder durch postmortale Agglomerationsvorgänge bewirktes Kunstprodukt ausschließen zu dürfen, zumal die

sehr zahlreichen anderen Präparate — auch solche von nicht ganz frischem Material und bei weniger scharfer Differenzierung des Spirochätenleibes — niemals derartige Erscheinungen der Fadenbildung erkennen ließen.

Recht interessant ist das Verhalten der Spirochäten zur Wand der in Fig. 2 der Taf. III abgebildeten Vene, in welcher die Abstoßung endothelialer Elemente in das Lumen besonders stark hervortrat. In diesem Gefäß finden sich bei Silberimprägnation auf verschiedenen Schnitten Stellen, an welchen die Abgrenzung zwischen Lumen und Intima unscharf erscheint. An solchen Stellen liegen innerhalb eines dunklen, der Gefäßintima anliegenden (oder sie ersetzenden?) Gekrümels zahlreiche Spirochäten, die hier direkt aus der Gefäßwand in das Lumen überzutreten scheinen (Fig. 6, Taf. IV). Das ganze Bild erweckt den lebhaften Verdacht, daß wir es hier mit einem ähnlichen Prozesse zu tun haben, wie WEIGERT ihn in der Venenwand bei der Tuberkulose als für die miliare Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses so hoch bedeutsam uns kennen gelehrt hat.

Ein sehr ähnliches Verhalten, wie es hier für die pialen Gefäße geschildert wurde, zeigen in einigen Fällen auch die Gefäße der Plexus choreoidei. Auch hier sind die Venenwände besonders dicht durchsetzt, Beziehungen zwischen Spirochäten und Veränderungen der Arterienintima lassen sich erkennen, frei im Gewebe findet sich der Parasit stellenweise in größeren Mengen.

Während, wie bereits früher erwähnt wurde, RAVAUT und PONSELLE Spirochaeten nur in der Hirnhaut nachzuweisen vermochten, zeigen einige meiner Fälle (besonders 1, 4, 7, 12) aufs deutlichste, daß auch die in der Hirnsubstanz selber beschriebenen histopathologischen Veränderungen großenteils auf die direkte Anwesenheit des Syphiliserregers zurückzuführen sind.

Die Einwanderung des Parasiten in das Gewebe des Zentralnervensystems scheint in erster Linie auf dem Wege der Lymphbahnen stattzufinden. Gar nicht selten sind Bilder, welche das in den Fig. 2 u. 5 der Taf. IV abgebildete Verhalten aufweisen: die Lymphscheide eines Gefäßes in Gehirn oder Medulla ist ganz von Spirochäten durchsetzt, die sich eng ineinander verschlingen und stellenweise ein sehr zierliches Gitterwerk bilden; in vereinzelten Exemplaren finden sich an solchen Stellen Spirochäten auch außerhalb der Gefäßscheide frei im Gewebe.

Mehrfach konnte ich erkennen, daß die Emigration leukocytärer Elemente aus dem Blutstrom mit dieser Durchsetzung der Gefäß-

wand mit Spirochäten in nächster Beziehung steht, indem ich dasselbe Gefäß zellig infiltriert im Thioninbilde, von Spirochäten durchsetzt im Silberpräparat darstellte.

Auch die diffusere Ausbreitung leukocytärer Elemente frei im Gewebe scheint eine stärkere Spirochäten-Emigration anzudeuten.

Neben den Lymphscheiden der Gefäße dürften für die Überwanderung der Spirochaete pallida in das zentrale Nervensystem die Nervenwurzeln der Medulla oblongata (und spinalis) in Betracht kommen. In unserem Falle 7 ließen sich in verschiedenen Teilen der Medulla ganze Stränge von Spirochäten, dem Verlaufe der Nervenfasern folgend, in den austretenden Nervenwurzeln erkennen.

Besonders interessant ist das Verhalten, das jene obenbeschriebenen von den Gefäßen ausgehenden herdförmigen Bildungen im Silberpräparate zeigen. Einen solchen Herd aus der Rinde des Falles 3, welcher dem in Fig. 7 der Taf. III abgebildeten Knötchen völlig analog ist, zeigt die Fig. 7 der Taf. IV. Hier hat von einem durch zellige Wucherung offenbar verschlossenen, ganz und gar von Spirochäten durchsetzten Gefäße aus eine Überschüttung des benachbarten Gewebes mit Parasiten stattgefunden. An diesen Stellen zeigt die Spirochaete pallida mancherlei offenbar degenerative Veränderungen: die einzelnen Elemente sind sehr kurz, ihre Windungen auffallend steil, an manchen Stellen von schlecht imprägnierten Partien unterbrochen, so daß der Spirochätenleib einen körnigen Eindruck macht; andere Gebilde sind auffallend plump, übertreffen die Dicke der gewöhnlichen Spirochäten, wie wir sie in der Pia und in den Lymphscheiden finden, um ein Beträchtliches.

Ein ganz ähnliches Verhalten zeigen die aus dem Mark des Falles 12 beschriebenen Herde, in welchen es zur Bildung großer, Gitterzellen-ähnlicher Elemente aus der Gefäßadventitia gekommen ist. Auch hier ist die Gefäßwand von Spirochäten durchsetzt; zahlreiche Parasiten finden sich frei im Gewebe. Ob hier ein Unterschied gegenüber den — histologisch so andersartigen — Herden in den Fällen 1, 3, 7 besteht, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen; doch schien mir in den Silberpräparaten die Wucherung und die Spirochäten-Durchsetzung der Gefäßwand an diesen Stellen eine nicht so hochgradige zu sein; degenerative Veränderungen an den Spirochäten konnte ich nicht mit Bestimmtheit nachweisen.

Bei der Entstehung der zahlreichen Blutungen, die meine Präparate zeigen, scheinen die Spirochäten keine besondere Rolle zu spielen. Wie bereits erwähnt wurde, finden sie sich vereinzelt intra-

vaskulär zwischen den leukocytären Elementen im Falle 7 dort, wo es durch Leukocytenthromben zu Blutungen und hämorrhagisch-encephalitischen Herdchen gekommen ist; eine Durchsetzung der Gefäßwand mit Spirochäten besteht hier aber nicht. In den anderen Blutungen läßt sich — ebenso wie hier und da im Blutstrome — selten einmal die eine oder andere Spirochäte nachweisen, welche vermutlich nur passiv dorthin getragen ist.

Auch eine Beziehung der beschriebenen diffuseren Hirnveränderungen zu der Lagerung der Spirochäten läßt sich kaum konstatieren. Vor allem scheint die Proliferation der Glia und der kleineren Gefäße nicht von ihrer persönlichen Anwesenheit abhängig zu sein. Nur im Kleinhirn des Falles 7, in welchem eine besonders hochgradige allgemeine Gliawucherung auffällt, finden sich ganz vereinzelte Spirochäten frei im Gewebe. Dagegen ist wieder an den Stellen eines „meningo-encephalitischen" Prozesses ein direktes Überwandern von Spirochäten in reichlicherer Anzahl aus der Pia in die oberen Hirnrindenschichten sehr deutlich; gerade hier sind auch die Wände kleinerer Gefäße häufig von einzelnen Parasiten durchsetzt, in ihren Lymphräumen finden sich zahlreichere Exemplare, und von infiltrierten Gefäßen aus hat eine Auswanderung mäßigen Grades frei ins Gewebe stattgefunden.

Endlich wäre noch zu erwähnen, daß dort, wo wir im Falle 7 histologisch eine Wucherung und Desquamation des Ventrikelependyms konstatierten, sich zahlreiche Spirochäten in der Wand, vereinzelte auch im Lumen des Ventrikels nachweisen lassen.

Dagegen ist innerhalb der „Spongioblastenmäntel" um die großen, aus dem Plexus in die Ventrikelwand eintretenden Gefäße, welche im Falle 6 mit der Silbermethode untersucht wurden, die Anwesenheit einzelner Spirochäten ein seltener Befund. Wie sich nach den oben gegebenen Erörterungen bereits annehmen ließ, haben wir es bei ihnen auch nicht mit der Erscheinung einer akuten, durch die Anwesenheit des Parasiten selbst bedingten Proliferation, sondern mit einem auf frühere Stadien der Entwicklung zurückführbaren Prozesse zu tun.

Zum Schlusse darf nicht unbemerkt bleiben, daß ich in den Fällen 8, 9, 10 in denen schon die Pia die Anwesenheit des Syphiliserregers vermissen ließ, trotz eingehendster, wiederholter Untersuchung auch im Gehirne keine Spirochäten nachweisen konnte.

Pathologischer Befund in

Nr.	Makroskopisch	Pia mater	größere Gefäße	Kapillargefäße
1. Mens. VII. Totgeboren	Pia stark injiziert, im Frontalteil getrübt, im occipitalen Teil leicht verdickt.	Sehr reichlich große Rundzellen. Einzelne Plasma- und Riesenzellen. Im Frontalteil Übergreifen des pialen Entzündungsprozesses auf die Rinde. Zahlreiche subpiale Blutungen.	Endothelwucherung in einigen Arterien.	Sehr reichliche Sprossenbildung.
2. Mens. VII. Totgeboren	Pia getrübt. Verschiedene Hämorrhagien, einige größere im Marke des Kleinhirns.	Sehr reichlich große Rundzellen. Kleine Blutungen subpial. Vermehrung d. Bindegewebes.	Geringe Adventitialwucherung. An vereinzelten Gefäßen Vermehrung und Abstoßung der Endothelzellen.	Zellen sehr protoplasmareich.
3. Mens. VIII. Lebte 1 Stunde	Dura leicht verdickt. Pia getrübt, weißliche Knötchen in ihren Frontalteilen beiderseits.	Reichliche große Rundzellen. Lebhafte Fibroblastenbildung. Plasma- und Riesenzellen. Vereinzelte Mastzellen. Knötchen aus besonderen Elementen. Übergreifen pialer Veränderungen auf die Rinde.	Endothelwucherung und -Desquamation besonders i. Stirnhirn und in den Plexusgefäßen. Vermehrung der Adventitia.	Sehr lebhaft gefärbte Zelleiber. Reichliche Sprossenbildung, besonders i. Rindensaum.
4. Mens. VIII. Tod in der Geburt	Pia im Frontalteil getrübt. Verklebungen mit der frontalen Dura. Blutungen im Kleinhirnmark.	Reichlich große Rundzellen. Vereinzelte Plasma- und Mastzellen.	Endothel- u. Adventitialwucherung in venösen Gefäßen.	Lebhafte Protoplasmafärbung.
5. Mens. VIII. Totgeboren	Dura getrübt. Pia durch feinste Stränge im Frontalteil mit Dura verklebt. Kleine Hämorrhagien im Marke des Kleinhirns.	Reichlich große Rundzellen. Vereinzelte Plasmazellen. Leichte Bindegewebsvermehrung.	Sehr ausgebreitete Endothelwucherung und Desquamation in den Venen.	Stark gefärbt.

12 Fällen von Lues congenita.

Hirngewebe	Herde	Auftreten von Fettsubstanzen	Spirochäten
Beträchtliche protoplasmatische Randgliose, besonders frontal. Stäbchenzellen in d. Rinde. Einzelne Plasmazelleninfiltrate in den Gefäßscheiden der Rinde. Anhäufung von Embryonalzellen um die Gefäße zirkumventrikulär.	Verschiedenartige Herde i. Rinde und Marksubstanz, teils aus Glia u. Gefäßwandelementen, teils mit Plasma- u. -Mastzellen. Blutungen im Hirnstamm.	Sehr reichlich in großen Rundzellen der Pia, in Gefäßadventitien und Gliazellen der Hirnsubstanz; massenhaft in einzelnen der Herdchen.	Zahlreich in der Pia Massenhaft in de[illegible] Herden der Hirnsub stanz.
Vereinzelte Stäbchenzellen im Mark. Embryonale Zellenmäntel um die zirkumventrikulären Gefäße.	Sehr zahlreiche kleine Blutungen. Hämorrhagisch-encephalit. Herdchen im Kleinhirn.		Zahlreich in der Pia
Längliche, gewucherte Trabantzellen um große Elemente des Thalamus. Sehr starke Gliawucherung, bes. i. den frontalen Randpartien u. um die Gefäße. Zahlreiche Stäbchenzellen i. Rinde und Mark. Häufige, z. T. sehr dichte Plasmazellen-, einzelne Mastzellenfiltrate, Mäntel v. Embryonalzellen um die Gefäße nahe dem Ventrikel.	Zahlreich in der Frontalrinde, vereinzelte auch im Mark, in einzelnen starke regressive Zellveränderungen. Vereinzelte frische Blutungen.	Sehr reichlich in den verschiedenartigsten Elementen der Pia, in Endothelien und Adventitia der Hirngefäße, desgl. in Gliazellen. Massenhaft in den frontalen Rindenherden.	Massenhaft in Pia un[illegible] Hirnherden. Verein zelt in den oberfläch lichen Rindenpartien.
Reichlich Stäbchenzellen in der frontalen Rinde. Vereinzelte Plasmazellen in den Gefäßscheiden.	Einzelne Blutungen im Kleinhirnmark.		Vereinzelt in der Pia besonders frontal.
Beträchtliche Gliawucherung. An manchen Stellen der Rinde des Frontalhirns zahlreiche Stäbchenzellen. Vereinzelte Plasmazellinfiltrate im Mark.	Frische Blutungen im Kleinhirnmark.		Vereinzelt in der Pia.

Nr.	Makroskopisch	Pia mater	Größere Gefäße	Kapillargefäß
6. Ausgetragen. Totgeboren	Hyperämie u. Trübung der Pia. Blutung im Kleinhirn.	Ungeheuer zahlreiche große Rundzellen. Zahlreiche Plasmazellen, vereinzelte Mastzellen.	Sehr starke Wucherung, vakuolige Degeneration und Desquamation von Endothelzellen. Eine größere Arterie stellenweise fast verschlossen.	Zelleiber dun gefärbt. Sehr sta Sprossenbildung
7. Ausgetragen. Lebte	Pia hyperämisch, in toto leicht getrübt, besonders stark über den SYLVI'schen Gruben. Zahlreiche subpiale Blutungen.	Sehr zahlreiche große Rundzellen u. Plasmazellen, häufige Mastzellen. Vereinzelte Riesenzellen. Blutungen in der Pia. Übergreifen pialer Veränderungen auf die Rinde.	Starke Endothelwucherung u. -Vakuolisation in einig. Arterien. Infiltration, Endothelwucherung u. -Desquamation in pialen Venen. Makrophagen im Blutstrom.	Starke Zellwuch rung. Lebhaf Sprossenbildung i Rindensaum.
8. Ausgetragen. Lebte	Dura stark verdickt. Pia getrübt, stellenweise verdickt. Hirnwindungen abgeplattet. Hydrocephalus internus.	Kleine subpiale Blutungen. Reichlich große Rundzellen. Bindegewebsvermehrung.	Geringe Endothelwucherung u. -Desquamation in den Venen.	Reichl. Sprosse bildung.
9. Ausgetragen. Totgeboren	Ausgedehnte Verwachsung d. Dura m. d. Kranium. Pia getrübt, verdickt, mit Dura verklebt.	Kleine Blutungen. Massenhaft große Rundzellen. Starke Bindegewebsvermehrung.	Starke Endothelwucherung u. -Desquamation. Sehr beträchtl. Adventitialwucherung.	Im ganzen dunk gefärbt. Lebhaft Sprossenbildung Hie u. da regressiv Veränderungen a den adventitiale Elementen.
10. Ausgetragen. Starb bei der Geburt	Beträchtliche Trübung u. Verdickung der Pia. Hirnhyperämie. Blutungen.	Reichlich große Rundzellen. Starke Bindegewebsvermehrung.	Mäßige Endothelwucherung u. -Desquamation in venösen Gefäßen.	Lebhafte Protopla mafärbung. Häufig Sprossenbildung.

Hirngewebe	Herde	Auftreten von Fettsubstanzen	Spirochäten
Starke protoplasmat. Gliawucherung, bes. um die Gefäße; zahlreiche Stäbchenzellen in der ganzen Rinde und im Hemisphärenmark. Vereinzelte Mastzelleninfiltrate. Ependymproliferation. Embryonale Zellmäntel um die zirkumventrikulären Gefäße.	Zahlreiche Blutungen in Rinde und Mark.	In der Pia reichlich; vereinzelt in Gefäßzellen und Gliaelementen der Hirnsubstanz.	Reichlich in der Pia. Vereinzelt in den Gefäßscheiden der obersten Rindenteile.
Sehr starke Gliawucherung, bes. im Mark, im Großhirn, Kleinhirn und Med. obl. Reichlich Stäbchenzellenbildung. Plasmazelleninfiltrate im Großhirn und in d. Med. obl. Embryonale Zellmäntel um die zirkumventrikulären Gefäße. Ependymproliferation (Ependymschläuche) und -Desquamation.	Zahlreiche Leukocytenthromben u. hämorrhagisch-encephalitische Herdchen i. Hemisphärenmark.	Sehr reichlich in der Pia, sowie in den Gefäßelementen u. Gliaelementen der Hirnsubstanz. Massenhaft im Ventrikelependym.	Massenhaft in der Pia, stellenweise die ganzen Venenwände durchsetzend. Zahlreich in den Gefäßscheiden vom Großhirn, Kleinhirn u. Med. obl., von hier stellenweise in d. Umgebung sich ausbreitend. Reichlich im Ventrikelependym.
Stäbchenzellen im Mark. Vereinzelte Plasmazelleninfiltrate.	Im Kleinhirnmark 1 Herd von Gefäßwandzellen, gewucherter Glia, vereinzelten Plasmazellen.	Sehr reichlich in großen Rundzellen, Gefäßadventitien und Fibroblasten der Pia, desgl. in Adventitien und Gliazellen der Hirnsubstanz.	Hie und da in Gefäßwänden und im Gewebe der Pia.
Zahlreiche Stäbchenzellen im Mark. Vereinzelte Plasmazelleninfiltrate.	An einigen verengten Markgefäßen Herde aus großen Adventitialzellen, Stäbchenzellen und stark gewucherter Glia.		Nicht gefunden.
Mäßige protoplasmatische Gliawucherung.	Fehlen.	Sehr reichlich in den zelligen Elementen d. Pia sowie in den Gefäßzellen und Gliaelementen der Hirnsubstanz.	Nicht gefunden.

Nr.	Makroskopisch	Pia mater	Größere Gefäße	Kapillargefäße
11. 5 Tage alt. Lebensschwach	Starke Trübung u. Verdickung d. Pia, besonders im Frontalgebiet. Kleine Hämorrhagien der Großhirnrinde.	Eigentüml. Veränderung: Reichlich große Rundzellen. Ungeheuer starke Fibroblastenwucherung. Ausgedehnte regressive Veränderungen der Fibroblasten, diffus und herdförmig. Zahlr. Pigmentzellen.	Endothelwucherung in den Arterien mit starker Verdickung der Elastika. Pigmentansammlung in der Adventitia.	Endothelwucherung, weitgehende regressive Veränderungen der adventitialen Elemente. Pigmentansammlungen in den Gefäßscheiden.
12. 4½ Wochen alt	Pia getrübt, bes. im Stirnteil. Gehirn blaß, wachsartig, gelblich, fast blutleer. Ältere Blutungen in der Kleinhirnsubstanz.	Vereinzelte große Rund- und Plasmazellen.	Endothelwucherung u. -Desquamation in einigen größeren Markgefäßen.	Sehr starke Sprossenbildung. Dunkle Färbung des Zellprotoplasmas.

Kapitel IX.

Zusammenfassung der Ergebnisse. Spirochäteninfektion und Trypanosomen-Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Unsere Fälle von kongenital syphilitischen Frühgeburten, Neugeborenen und Säuglingen, deren Hauptresultate in der nebenstehenden Tabelle noch einmal kurz zusammengefaßt sind, haben uns gelehrt, daß die von französischen und deutschen Autoren für die übrigen Körperorgane bereits nach mancher Richtung erforschte Spirochätensepticämie der hereditär-luetischen Kinder auch im Gehirne schwere Veränderungen verursacht. Der Infektionsweg läßt sich aus der Lagerung der Parasiten ohne Mühe erkennen. Die im Blutstrome kreisende Spirochaete pallida setzt sich in den Gefäßwänden der Pia fest, deren Endothelien im Sinne einer Proliferation und vakuoligen Degeneration verändert sind, indem sie zwischen den Endothelien eindringt und hinter die histologisch nicht nachweisbar veränderte Membrana elastica interna gelangt.

Hirngewebe	Herde	Auftreten von Fettsubstanzen	Spirochäten
Protoplasmatische Gliawucherung mit starken regressiven Veränderungen. Sehr zahlreiche Stäbchenzellen, teilweise mit regressiven Veränderungen, in den frontalen und temporalen Rindengebieten.	Vereinzelte Blutungen in der Großhirnrinde.	Massenhaft in der Pia und Hirnrinde, bes. in den Gefäßadventitien, stellenweise in großen Haufen angesammelt.	Nicht gefunden.
Starke Gliawucherung in Rinde und Mark. Häufige Stäbchenzellen. Plasma- u. Mastzelleninfiltrate. Ependymproliferation(Ependymschläuche).	Ältere Blutungen im Kleinhirn. In Rinde und Mark sehr verschiedenartige Herde aus Gefäßwandelementen u. gewucherter Glia, zum Teil auch mit hämatogenen Elementen.	Sehr reichlich, bes. in den herdförmigen Bildungen und in der gesamten Neuroglia des Hemisphärenmarkes.	Reichlich in der Pi[a] massenhaft in de[n] Rinden- und Mark[-]herden.

Wir finden sie ferner vereinzelt in der nur geringfügig veränderten Muscularis und Adventitia der Arterien, weit zahlreicher in den deutlich gewucherten und degenerierten Wänden der venösen Gefäße. Bei letzteren zeigt die Intima besonders hochgradige Wucherungserscheinungen; ihre Endothelzellen werden in großer Anzahl in das Lumen abgestoßen und bilden dort große, oft mehrkernige, mit leukocytären Elementen angefüllte Makrophagen.

Die interessante Frage, ob letzterer Prozeß dadurch zu erklären ist, daß an diesen Stellen, welche gelegentlich dicht mit Spirochäten durchsetzt angetroffen werden, neben der Arterienintima eine primäre Eingangspforte für die Erreger der Lues geschaffen ist, oder daß an ihnen aus der von außen her infiltrierten Venenwand ein neuer Durchbruch der Spirochäten in den Blutstrom hinein statthat, muß einstweilen unbeantwortet bleiben.

Das piale Gewebe wird bei Fällen schwererer Infektion von Spirochäten überschwemmt; hier und da finden sich Erscheinungen, welche als eine Vermehrung der Parasiten durch Querteilung gedeutet werden können. Histologisch lassen sich weitgehende Fibroblastenwucherung und Infiltration der Pia mit Plasma- und Mast-

zellen nachweisen. Gelegentlich finden sich in der weichen Hirnhaut umschriebene Herde mit Erscheinungen des Gewebszerfalles, in welchen besondere Mengen der Spirochaete pallida liegen. Eine reichliche Ansammlung von eigentümlichen „großen Rundzellen“ in den Maschen der Pia wurde nie vermißt; sie findet sich in gewissen fötalen Stadien als normaler Befund und läßt sich nicht als durch die Spirochäteninfektion selbst verursacht, sondern eher als eine Entwicklungsstörung auffassen. Eine Infiltration der Pia mit Lymphocyten, welche die „Lymphocytose“ des Liquor cerebrospinalis bei der kongenitalen Lues erklären könnte, fand sich nicht.

In mehreren Fällen ließ sich eine Einwirkung des Parasiten auf die Substanz des zentralen Nervensystems selber nachweisen. An Stellen besonders schwerer pialer Wucherung und Infiltration, und zwar anscheinend mit Vorliebe in den frontalen Regionen, dringt die Spirochäte direkt in die oberen Schichten der Hirnrinde ein, verursacht dort eine Wucherung der randständigen faserigen Neuroglia und lebhafte Proliferationserscheinungen an den Elementen der ektodermalen Stützsubstanz und der Gefäße. Adventitiale Elemente lösen sich aus dem Gefäßverbande und durchwandern in Form von „Stäbchenzellen“ das nervöse Gewebe. Nervenzellen gehen in großer Anzahl zugrunde. In der Medulla oblongata eines Falles wurde das direkte Überwandern von Spirochäten aus der Pia in die nervöse Substanz auf dem Wege der austretenden Nervenwurzeln beobachtet.

Die bevorzugte Eintrittspforte für die Parasiten bilden die Lymphscheiden der Gefäße. In diesen wandern sie in dichten Scharen tief in das Gewebe; ihre Anwesenheit führt zur Emigration zahlreicher hämatogener Elemente (Plasma- und Mastzellen) in den Lymphraum. Diese zelligen Infiltrate zeigen — im Gegensatze zu ähnlichen Erscheinungen im Gehirn des Erwachsenen — die ausgesprochene Tendenz sich frei in das benachbarte Gewebe auszubreiten, eine Erscheinung, welche, wie wir wissen, bei den nicht herdförmigen encephalitischen Prozessen des erwachsenen Gehirns nicht vorkommt.

An manchen Stellen in Rinde und Mark des Gehirns führt die Anwesenheit der Spirochäten zu einer starken Wucherung der Gefäßwandelemente, zur Behinderung des Blutstromes und zu einer massenhaften Auswanderung von Parasiten in das Gewebe. Ihre Anwesenheit führt zu histologisch recht verschiedenartigen Reaktionen, deren mannigfache Bilder teils durch eine verschieden starke Beteiligung der einzelnen zelligen Gebilde (Glia, Zellen der

Gefäßwand, leukocytäre Elemente), teils durch ein stärkeres Hervortreten der proliferativen oder degenerativen Veränderungen innerhalb der Zellen verursacht werden. Die Gefäßadventitia insbesondere scheint auf annähernd den gleichen Reiz verschiedenartig, bald mit Entsendung stäbchenzellenartiger Elemente, bald mit gitterzellenähnlichen Gebilden zu reagieren.

Diese Herde dürften mit den als „gummöse Neubildungen“ in anderen Organen und auch im Gehirn bei der kongenitalen Lues häufig beschriebenen Bildungen histogenetisch prinzipiell identisch sein. Mit den „Gummen“ der Tertiärperiode beim Erwachsenen haben sie aber wohl nichts zu tun: während sich bei diesen die Spirochaete pallida nicht oder nur ganz vereinzelt nachweisen läßt, sind die genannten Erscheinungen bei Neugeborenen der Ausdruck einer „Frühaffektion“ der Syphilis, wie Hochsinger es bereits seit vielen Jahren lehrt.

In ähnlicher Weise wie in der Pia kommt es auch in den Plexus chorioidei zu einer Spirochätenemigration aus den Gefäßwänden in das Gewebe, histologisch zu infiltrativ-entzündlichen Veränderungen innerhalb des Plexusgewebes — Erscheinungen, welche bei der Entstehung des syphilitischen Hydrocephalus eine wesentliche Rolle spielen mögen. Auch von hier aus findet eine Infektion der Gehirnsubstanz statt; die Parasiten dringen zwischen den Epithelzellen ein und dürften dort die beschriebene Wucherung und Desquamation des Ependyms veranlassen, finden sich stellenweise auch frei in den Ventrikeln.

Neben den bisher genannten Läsionen lassen sich im kongenitalsyphilitischen Gehirn noch andere Veränderungen nachweisen, welche vermutlich in keiner direkten Beziehung zur Anwesenheit der Syphilisspirochäte stehen, die aber für die gesamte Pathologie der uns interessierenden Erkrankungen von besonders großem Interesse sein dürften. Es handelt sich dabei einmal um weitgehende Wucherungserscheinungen in den kapillaren Gefäßen, welche ich als Ursache der bei der kongenitalen Lues so überaus häufigen Hirnhämorrhagien betrachten möchte; andererseits um eine zum Teil zu diesen Gefäßveränderungen in Beziehung stehende, zum Teil aber auch diffus ausgebreitete Gliawucherung. Neben den gewucherten, zum Teil auch wieder regressiv veränderten Zellen der Neuroglia finden sich eigentümliche, langgestreckte Elemente reichlich im Mark der syphilitischen Gehirne, welche möglicherweise als freigewordene Abkömmlinge der Gefäßadventitien zu betrachten sind.

Endlich wurden in einigen Fällen Proliferationserscheinungen

eigentümlicher embryonaler Elemente um die Gefäße des tiefen Markes beobachtet, welche sich normalerweise in frühen Fötalstadien finden und am ehesten als Erscheinung einer Entwicklungsstörung im kongenital syphilitischen Gehirn gedeutet werden können.

Während die bisher genannten Verhältnisse sich in 9 von 12 Fällen ziemlich übereinstimmend, wenn auch verschieden stark ausgeprägt, nachweisen ließen, fanden sich in den 3 letzten Fällen vornehmlich fibroblastische und regressive Veränderungen der Pia, degenerative Erscheinungen in Gefäßadventitien und Glia des Gehirns. Diesen 3 Fällen war ein Fehlen der Spirochaete pallida eigentümlich, welche in einem der Fälle Leber und Niere in großer Zahl erfüllte.

Wohl bewußt, welche Bedenken es bei unserem kleinen Materiale hätte, diesem negativen Befunde heute schon eine besonders große Bedeutung beimessen zu wollen, halte ich es doch für angebracht zu erwägen, ob wir in diesen Fällen es nicht mit einer Hirnerkrankung des syphilitischen Säuglings zu tun haben, welche nicht auf eine primäre Läsion des nervösen Gewebes durch die Anwesenheit der Spirochaete pallida, sondern auf ihre sekundäre Schädigung durch die Erkrankung anderer Organe zurückzuführen ist. Es wäre damit ein Zusammenhang zwischen syphilitischer Infektion und Hirnerkrankung gegeben, wie er von manchen Autoren für andere, sog. „metasyphilitische" Prozesse im zentralen Nervensystem bereits seit längerer Zeit postuliert wird.[1])

Ein Wort schließlich über die pathogenetischen Beziehungen der hier beschriebenen Hirnveränderungen zu diesen metasyphilitischen Erkrankungen und zu ähnlichen, durch andere Mikroorganismen bedingten Prozessen!

Wie bereits erwähnt, haben die Untersuchungen Schaudinn's (86) über einen Parasiten des Steinkauzes diesen Forscher zu der Ansicht geführt, daß nahe genetische Beziehungen zwischen den zu den Protozoen zu rechnenden Trypanosomen einerseits, den bislang als den Spirillen nahestehend betrachteten Spirochäten andererseits bestehen,

Diese Beobachtung, welche anfänglich nur für die Stellung dieser verschiedenartigen Mikroorganismen im zoologischen System eine Bedeutung zu haben schien, gewann ein größeres Interesse, als nach

[1]) Sollte sich das Vorkommen derartiger kongenital-luetischer Hirnveränderungen bei fehlender Spirochäteninfektion des Gehirns bestätigen, so könnte man diese Fälle als sekundäre den primären oder treponematischen Formen der kongenitalen Hirnlues gegenüber stellen.

dem Nachweise der ätiologischen Beziehung zwischen einer bestimmten Spirochätenform und der Syphilis Trypanosomenerkrankungen gefunden wurden, welche syphilitischen und metasyphilitischen Störungen des zentralen Nervensystems ähnliche klinische Erscheinungen und histopathologische Veränderungen erkennen lassen. In erster Linie gilt das für die heute soviel besprochene, durch das Trypanosoma gambiense hervorgerufene „Schlafkrankheit", bei welcher in England durch MOTT (87), in Deutschland durch SPIELMAYER (88, 89) Hirnveränderungen beschrieben wurden, die denen der Paralyse histologisch recht ähnlich sind. Bei großer Vorsicht in der Deutung seiner Resultate glaubt SPIELMAYER bereits eine „Bestätigung der biologischen Forschung durch die klinischen und pathologisch-anatomischen Tatsachen" postulieren zu dürfen: „Wie zwischen den Erregern, so bestehen nahe Beziehungen zwischen den durch sie erzeugten anatomischen Veränderungen und ihren klinischen Krankheitsäußerungen."

Dieser Hypothese, welche für die experimentelle Forschung der Trypanosomenerkrankungen, speziell der durch sie bedingten Veränderungen im zentralen Nervensystem gewiß manche Anregung geben wird, und die auch auf therapeutischem Gebiete neue Aussichten zu versprechen scheint, glauben wir bei Berücksichtigung der heute erkennbaren Tatsachen mit größter Reserve gegenübertreten zu müssen.

Oben wurde bereits darauf hingewiesen, daß gegen die ihr hauptsächlich zu Grunde liegende Anschauung SCHAUDINN's: Es bestehe eine biologische Verwandtschaft zwischen Spirochäten und Trypanosomen, gewichtige Bedenken vorgebracht worden sind, welche durch unsere Bilder der „Spirochätenfäden" bestärkt werden.

Was ferner die in den genannten Arbeiten angeführten klinischen Tatsachen anbetrifft, so sind sie wohl nur mit allergrößter Vorsicht zu bewerten. Denn es bedarf kaum eines Hinweises darauf, welchen Schwierigkeiten die pathogenetische Würdigung von Gehirnprozessen heute noch begegnet, und wie verkehrt es wäre, bei zwei symptomatisch und in ihrem Verlauf ähnlichen Krankheiten des Zentralnervensystems auf eine ätiologische Verwandtschaft derselben zu schließen (vgl. unsere heutigen Anschauungen über den epileptischen Symptomenkomplex, über chronische, zu Demenz führende Choreaformen u. dgl.).

Endlich aber — und mit besonderem Nachdrucke — ist zu betonen, daß aus gewissen histopathologischen Ähnlichkeiten der Schlafkrankheit einerseits, der progressiven Paralyse

andererseits durchaus nicht auf nähere verwandtschaftliche Beziehungen dieser beiden Prozesse geschlossen werden muß, deren große pathogenetische Verschiedenheit schon dadurch zur Genüge gekennzeichnet ist, daß wir bei der Schlafkrankheit einen Infektionsträger (eben das Trypanosoma gambiense) an den Orten der Läsion — zum wenigsten im Liquor cerebrospinalis — anwesend finden, im paralytischen Zentralnervensystem aber bisher vergeblich nach der Spirochate pallida gesucht haben.

Beide, die Schlafkrankheit sowohl wie die Paralyse, sind ausgebreitete entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems; bei beiden finden sich weitgehende Zellausfälle und sekundäre Strangdegenerationen. Die pathologische Bedeutung der letzteren, welche bei den zwei Erkrankungen mit Vorliebe ähnlich lokalisiert zu sein scheinen, entzieht sich einstweilen völlig unserer Beurteilung, so lange uns die feineren histologischen Eigentümlichkeiten der verschiedenen „Deganerationen“ überhaupt noch unbekannt sind.

Die entzündlichen Veränderungen aber, welche bei der Schlafkrankheit in mancher Beziehung (betreffend Ausbreitung, Lokalisation und Beteiligung der einzelnen zelligen Elemente) von denen der Paralyse erheblich abzuweichen scheinen,[1]) erlauben noch weniger ein Urteil über eine „biologische“ Ähnlichkeit der schädigenden Agentien.

Denn aus dem fötalen und kindlichen sowohl wie aus dem tierischen Gehirn sind uns ausgebreitete entzündliche Prozesse bekannt, welche der paralytischen Erkrankung des Menschen wohl noch ä hnlicher sehen können, als die Veränderungen bei der Schlafkrankheit ohne daß wir für sie eine Trypanosomen- oder Spirochäteninfektion verantwortlich machen könnten; und experimentelle Untersuchungen Nissl's haben gezeigt, daß die verschiedensten künstlichen Reize der Paralyse ähnliche Rindenveränderungen hervorzurufen vermögen.

Was aber die akuten und subakuten Infektionen des Zentralnervensystems mit Trypanosomen oder Spirochäten betrifft, so bestehen auch hier zwischen den Wirkungen der beiden Mikroben weitgehende Differenzen.

Die Spirochäteninfektion des Gehirns bei der kongenitalen Lues haben wir oben des genaueren kennen gelernt; im Gegensatze

---

[1]) Material von verschiedensten Teilen des Zentralnervensystems einer schlafkranken Person verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Dr. O. Neumann in Heidelberg.

zu ihr scheinen Trypanosomeninfektionen in erster Linie zu einer Verlegung der Gefäße durch Parasitenhaufen (Trypanosomenthromben) und im Anschlusse daran zu Blutungen und herdförmigen Entzündungsprozessen zu führen. Aus den verschiedensten Organen (Pericard, Nieren, Rückenmark) sind Befunde derart bei Nagana, Mal de Caderas und Dourine mitgeteilt worden (90); für die Erkrankung des Gehirns in dieser eigentümlichen Weise steht mir experimentell vorbereitetes Material zur Verfügung, das mir die Freundlichkeit des Herrn Prof. Dr. Neumann-Heidelberg verschaffte. Es handelt sich um das Gehirn eines 23 Tage nach einer intraperitonealen Infektion mit Trypanosoma Brucei unter Erscheinungen des Sopors



Fig. 14. Herdförmige (experimentelle) Trypanosomen-Encephalitis bei einem Hunde. B = Blutung, J = Gefäßinfiltrate.

und einer Lähmung der hinteren Extremitäten gestorbenen Hundes. Hier fanden sich makroskopisch in den temporalen Teilen der rechten Seite zahlreiche frischere Blutungsherde, welche durch solche Trypanosomenembolien bedingt sind, und deren Nachbarschaft durch die für die verschiedenartigsten entzündlichen Hirnerkrankungen des Hundes (z. B. auch für manche Formen der „nervösen Staupe") charakteristischen Gefäßscheideninfiltrate mit massenhaften Lymphocyten und kleinen Plasmazellen in herdförmiger Abgrenzung ausgezeichnet ist.

Eine Übersicht über einen derartigen Herd gibt bei schwacher Vergrößerung die Textfigur 14.

Schluß.

Zum Schlusse dieser Untersuchung über die luetischen Veränderungen des Säuglingsgehirns erscheint es angebracht, darauf hinzuweisen, daß ihre Ergebnisse nur eine erste Vorarbeit zur Lösung der uns besonders interessierenden Frage nach der Bedeutung der kongenitalen Lues für idiotische Zustände bedeutet. Handelt es sich doch offenbar bei der hier hauptsächlich beschriebenen Spirochätensepticämie der luetischen Frucht und den durch sie gesetzten Hirnläsionen um einen die Lebensfähigkeit der betroffenen Individuen so schwer beeinträchtigenden Prozeß, daß sie selber nur selten einmal das Substrat der Gehirnveränderungen bei syphilitischer Idiotie bilden dürfte.

Doch scheint mir diese Vorarbeit für weitere Untersuchungen die Richtung anzugeben, und bereits manche Gesichtspunkte für die Beurteilung eventueller pathologischer Hirnbefunde bei kongenital luetischen Idioten zu enthalten. Vor allem ist es offenbar notwendig und auch nicht ganz aussichtslos, bei diesen Krankheitsformen nach der Anwesenheit der Spirochaete pallida — und zwar im Zentralnervensystem selber sowohl wie in den übrigen Organen — zu fahnden, und die etwaigen Beziehungen zwischen ihrer Lagerung und den krankhaften Veränderungen zu erforschen. Ferner wird es gut sein, neben eventuellen entzündlichen und degenerativen Läsionen mit Eifer auch auf histologische Symptome einer Entwicklungsstörung zu fahnden. Unter den „entzündlichen" Veränderungen scheinen wieder infiltrative und jene beschriebenen Eigentümlichkeiten der feineren Gefäße, welche in mancher Beziehung an die ausgebreiteten Gefäßveränderungen der luetischen

Rindenerkrankung beim Erwachsenen erinnern, besonders beachtenswert.

Die Resultate eigener erster Untersuchungen auf diesem Gebiete, welche sich einstweilen auf Gehirnveränderungen bei juveniler Paralyse und bei der familiären Idiotie HOMÉNS[1] (49) beschränken mußten, hoffe ich demnächst in dieser Zeitschrift mitteilen zu können.

Tafelerklärung.

Tafel I.

Die in Pia und Hirnsubstanz bei Lues congenita auftretenden pathologischen Elemente. Veränderungen der kleinen Gefäße. Fettsubstanzen.

Fig. 1, a—e: „Große Rundzellen" aus der Pia. a und b: Fall 7, c—e: Fall 3. Thioninfärbung. Vergröß. 750 : 1.

a: häufigste Form. b: Vakuolisation. d: zweikerniges, e: vielkerniges Exemplar.

Fig. 2, a—e: Abgestoßene Endothelzellen im Gefäßlumen. a—d: Fall 7, e: Fall 3. Färbung und Vergrößerung wie Fig. 1.

a: langgestreckte (Ausgangs-) Form. b: abgerundetes, großkerniges Element. c: Kernverdoppelung. d: Beginn makrophagischer Tätigkeit. e: mit Zellmaterial angefüllter Makrophage.

Fig. 3, a—d: Vakuolisierte Fibroblasten aus der Pia von Fall 3. In b, c und d ist den Vakuolen eine sich eigentümlich färbende feinkörnige Substanz eingelagert. Färbung mit eosinsaurem Thionin und Methylenazur. Vergr. wie Fig. 1.

Fig. 4, a und b: Riesenzellen aus der Pia.

a: langgestreckt, kernreich. Fall 3. Thioninfärbung. Vergrößerung wie Fig. 1.

b: abgerundet, verschiedenartige Kernformen. Fall 7. Thioninfärbung. Vergrößerung: 550 : 1.

Fig. 5, a—l: Gliazellen in verschiedenen Formen. Vergr. wie Fig. 1.

a: aus dem Balken einer normalen Frühgeburt des 7. Monats. Färbung mit eosins. Thionin und Methylenazur.

b, c: aus dem Balken einer luetischen Frühgeburt (Fall 3). Färbung wie a.

d, e: verzweigte Formen aus dem Marke, nahe dem Ventrikel. Fall 3. Färbung wie a.

f: gestreckte Form mit gewuchertem Kern. Aus der weiteren Umgebung eines Hirnabscesses bei einem Säugling. Thioninfärbung.

g: verzweigte Form aus dem Frontalmark von Fall 7. Färbung wie f.

[1]) Material von zweien dieser Fälle verdanke ich dem liebenswürdigen Entgegenkommen des Herrn Prof. HOMÉN-Helsingfors.

h, i: verzweigte Gliazellen aus dem Kleinhirnmarke von Fall 12, nahe einer Blutung, Blutpigment enthaltend. Färbung wie oben.

k, l: rundliche Formen mit dunklem Zelleib von derselben Gegend wie h und i. Thioninfärbung.

Fig. 6: Endothelzelle, von der Gefäßwand (*G*) sich loslösend. Kern in Teilung begriffen. Fall 7. Thioninfärbung. Vergr.: 750 : 1.

Fig. 7, a und b: Beziehungen gewucherter Gliazellen im Mark zur Gefäßwand. Färbung und Vergr. wie oben.

a: Fall 8, Frontalmark. b: Fall 7.

Fig. 8, a—d: Mesodermale Elemente („Stäbchenzellen") aus der Marksubstanz pathologischer Gehirne, bei denen eine Gefäßwandwucherung besteht. Färbung und Vergr. wie oben.

a: Lues congenita, Parietalmark von Fall 2. Zu beachten ist das grobkernige Chromatin des Kernes (vgl. Kap. VI).

b: Zangengeburt mit starken Schädelimpressionen und weitgehender Reaktion des Gewebes in der Umgebung der gequetschten Rindenpartien. Occipitalmark.

c und d: Lues congenita. Fall 12. Occipitalmark.

Fig. 9, a: Kapillarsprossen mit stark vergrößerten Endothelkernen. adv.: Adventitialzellen. Fall 6. Toluidinblaufärbung. Vergrößerung wie oben.

b: gewuchertes Kapillargefäß mit eigentümlicher Adventitialzellen-Mitose. Fall 5. Thioninfärbung. Vergr.: 550 : 1.

Fig. 10, a—d: Verhalten der lipoiden Substanzen im osmierten Gewebe. Nachfärbung mit Alaunkarmin. Vergr.: 750 : 1.

a: Leukocyt in einem Pialgefäß bei einer normalen Frühgeburt aus dem 8. Monate.

b: „große Rundzelle" aus der Pia des gleichen Falles.

c: Fettkörnchen im Gefäßendothel, einem adventitialen Element (*adv*) und zwei Gliazellen (*Gl*) bei Lues congenita. Fall 12.

d: Gliazelle im Windungsmark von Fall 3.

Tafel II.

Fig. 1: Übergreifen der Pialinfiltration auf die Rinde. Fall 3. Frontalgebiet. Färbung mit eosins. Thionin und Methylenazur. Vergr.: 550 : 1. Starke Gliawucherung. Ablösung adventitialer Elemente aus dem Gefäßverbande.

Fig. 2: Leukocytenstauung in einem Markgefäß. Fall 7. Thioninfärbung. Vergr.: 350 : 1.

Fig. 3: Blutung aus einem Markgefäße des Falles 7. Färbung und Vergr. wie Fig. 2. Zahlreiche leukocytäre Elemente im Blutungsherde; freie adventitiale Elemente in der Umgebung.

Fig. 4: Blutgefäß aus der Frontalrinde des Falles 11 mit degenerierten Adventitialkernen. In der Umgebung gewucherte Gliakerne, adventitiale Elemente, degenerierte Nervenzellen. Thioninfärbung. Vergr.: 650 : 1.

Fig. 5: Eigentümliche Elemente der äußersten Frontalrinde im Falle 3, aus der Adventitia junger Kapillaren stammend (von verschiedenen Stellen des Präparates zu einer Gruppe vereinigt). Färbung und Vergrößerung wie Fig. 4.

Fig. 6: Gewucherte Gliazellen um ein Markgefäß des Falles 12. Nigrosinfärbung. Vergr. wie Fig. 4. Ein einziges Element hat zwei Fasern gebildet; einige treten mit ihren Fortsätzen in Verbindung miteinander.

Tafel III.

Gefäßveränderungen. Herdförmige Läsionen.

Fig. 1: Gefäß, von Plasmazellen infiltriert, in der Frontalrinde des Falles 3. Toluidinblaufärbung. Vergr.: 550 : 1.

Fig. 2: Größeres venöses Gefäß aus der Pia der Medulla oblongata des Falles 7. Losgelöste Endothelien („Makrophagen") im Lumen. Einzelne leukocytäre Elemente in der stark zellig gewucherten Wand. Bei × eigentümliche Kernbildung (? Abstoßung eines Kernteils in das Lumen ?) Thioninfärbung. Vergr.: 350 : 1.

Fig. 2a: Detail aus 2. Eigentümliche Kernveränderung in einer Endothelzelle (L.: Lumen). Thioninfärbung. Vergr.: 650 : 1.

Fig. 3: Gefäß- und Gliawucherung. Plasmazellen im Gewebe. Fall 12, Frontalgebiet, Grenze zwischen Rinde und Mark. Toluidinblaufärbung. Vergr. wie Fig. 1.

Fig. 4: Große, aus der Gefäßadventitia stammende Zellen aus der frontalen Rinde des Falles 3. Bei zwei Elementen ist der blasig gequollene, chromatinreiche Kern angeschnitten. Thioninfärbung. Vergr.: 650 : 1.

Fig. 5: Herd aus dem Temporalmarke des Falles 12. Eigentümliche Rundzellen, zum Teil noch durch Fortsätze als adventitiale Elemente erkennbar, um ein Gefäß. Thioninfärbung. Vergr. wie Fig. 1.

Fig. 6: Rindenherd aus dem Stirnhirn von Fall 12. Plasmazellenemigration, Gliawucherung, vereinzelte adventitiale Elemente im Gewebe. Thioninfärbung. Vergr. wie Fig. 1.

Fig. 7: Herd aus der frontalen Rinde des Falles 3. In der Nähe eines durch Zellwucherung fast verschlossenen Gefäßes starke Gliawucherung, Degeneration der nervösen Elemente, zahlreiche Stäbchenzellen im Gewebe. *G*: Gefäß, *gl*: Gliazelle, *st*: Stäbchenzelle, *sp*: Spongioblasten. Thioninfärbung. Vergr. wie Fig. 1.

Tafel IV.

Beteiligung der Spirochaete pallida an den Gewebsveränderungen.

Fig. 1: Kleine Pialarterie von Fall 3. Endothelwucherung; im unteren Teile des Bildes zeigen die Endothelzellen einen gekörnten Rand (wohl durch degenerative Veränderungen bedingt). Vereinzelte Spirochäten zwischen die Endothelzellen eindringend; zahlreiche Parasiten in der Adventitia. Vergr.: 550 : 1.

Fig. 2: Markgefäß im Frontalhirn des Falles 7. Zahlreiche Spirochäten in der Lymphscheide, vereinzelte frei im Gewebe. Vergr.: 550 : 1.

Fig. 3: Spirochätenketten im Pialgewebe des Falles 7. Von verschiedenen Stellen des Präparates in der Zeichnung zu einer Gruppe vereinigt. Vergr.: 1300 : 1.

Fig. 4: Herd, analog Fig. 5, Taf. III. Vergr.: 550 : 1.

Fig. 5: Gefäß aus der Medulla oblongata des Falles 7. Große Spirochätenmengen im Lymphraume, vereinzelte Parasiten frei im Gewebe. Vergr.: 550 : 1.

Fig. 6: Stück aus der in Fig. 2 der Taf. III dargestellten Venenwand. Endotheldegeneration. Übertritt von Spirochäten aus der Gefäßwand in den Blutstrom (oder umgekehrt?) Vergr.: 550 : 1.

Fig. 7: Herd, analog Fig. 7, Taf. III. Manche der Spirochäten zeigen Erscheinungen des körnigen Zerfalles. Vergr.: 550 : 1.

Literaturverzeichnis.

1. Bourneville, Recherches cliniques et thérapeutiques sur l'épilepsie, l'hystérie et l'idiotie. Compte rendu du service des épileptiques et des enfants idiots et arriérés de Bicêtre (spez. Bd. XI).
2. Giacomini, I cervelli dei microcefalici. Giornale della R.A. di Med. di Torino, 1890.
3. v. Monakow, Über die Mißbildungen des Zentralnervensystems. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse, Bd. VI, 1901.
4. H. Vogt, Über die Anatomie, das Wesen und die Entstehung mikrocephaler Mißbildungen. Heft I der Arbeiten aus dem Hirnanatom. Institut in Zürich, herausgegeben von C. v. Monakow. 1905.
5. L. Merk, Die Mitosen im Zentralnervensysteme. Wien 1887.
6. V. v. Mihalkovicz, Entwicklungsgeschichte des Gehirns. Leipzig 1877.
7. Fuchs, Zur Histogenese der menschl. Großhirnrinde. Sitzungsber. d. mathem.-naturw. Klasse d. Kaiserl. Akademie d. Wissensch., Bd. 88, 3. Abteil. Wien 1883.
8. Vignal, Recherches sur le développement des éléments des couches corticales du cerveau et du cervelet chez l'homme et les mammifères. Arch. d. physiol. norm. et pathol. T. IV, 2, 1888.
9. W. His, Die Entwicklung des menschl. Gehirns während der ersten Monate. Leipzig 1904.
10. Binswanger, Die pathol. Histologie der Großhirnrinden-Erkrankung bei der allgem. progress. Paralyse. Jena 1903.
11. Hammarberg, Studien über Klinik und Pathologie der Idiotie. Upsala 1895.
12. Weigert, Beiträge zur Kenntnis der norm. menschl. Neuroglia. Frankfurt 1895.
13. Paladino, Dei limiti precisi tra il neuroglio e gli elementi nervosi dell midullo spinale e di alcune delle questione isto-fisiologiche che vi si riferiscono. Boll. della R.A. di Roma XIX, 2, 1893.
14. Da Fano, Osservazioni sulla fine struttura della neuroglia. Roma 1906.
15. Fournier-Finger, Die Vererbung der Syphilis. Leipzig 1898.
16. Hochsinger, Studien über die heredit. Syphilis. Leipzig 1898.

17. JULLIEN, Hérédo-Syphilis. Arch. gén. de méd. T. V. 1901.
18. zit. nach BRESLER, Erbsyphilis und Nervensystem, in SCHMIDT's Jahrb. 1904.
19. BOURNEVILLE, Recherches . . . . . Bd. XVII.
20. SCHMORL, Zur Kenntnis der bei Icterus neonatorum vorkommenden Gehirnveränderungen. Vortr. gehalt. a. d. 75. Versamml. deutsch. Naturforsch. u. Ärzte in Cassel, 1904.
21. ILBERG, Beschreibung des Zentralnervensystems eines 6 tägigen syphilit. Kindes . . . . WESTPHAL's Arch. Bd. 34, Heft I.
22. DUBOIS, Gazette médicale de Paris, 20me Année, Troisième Série, T. V.
23. WEGNER, Über heredit. Knochensyphilis bei jungen Kindern. VIRCHOW's Arch., Bd. 50, 1870.
24. HEUBNER, Über die luetische Erkrankung der Hirnarterien. Leipzig 1874.
25. STROEBE, Zur Histologie der kongenitalen Nieren- und Lungensyphilis. Zentralbl. f. allg. Pathol. II, 1891.
26. KARVONEN, Die Nierensyphilis. Berlin 1901.
27. CNOPF, Ein Fall von Lues cerebri. Münchn. med. Wochenschr. 1892.
28. BEDNAR, Die Krankheiten der Neugeborenen.
29. BAGINSKY, Lehrb. der Kinderkrankheiten.
30. GERHARDT, Lehrb. der Kinderkrankheiten.
31. HENOCH, Vorles. über Kinderkrankheiten.
32. RUD. HECKER, Beiträge zur Histologie und Pathologie der kongenitalen Syphilis. 1898.
33. HEUBNER, Syphilis im Kindesalter. Tübingen 1896.
34. CHIARI, Anzeig. der Gesellsch. der Ärzte in Wien. 26. Febr. 1876.
35. SIBELIUS, Zur Kenntnis der Entwicklungsstörungen der Spinalganglienzellen bei hereditär-luetischen, mißbildeten und anscheinend normalen Neugeborenen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. XX. 1901.
36. VIRCHOW, Kongenitale Encephalitis und Myelitis. VIRCHOW's Arch. 38. 1867.
37. —, Über interstitielle Encephalitis ibid. 44. 1868.
38. —, Desgl. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 46. 1883.
39. JASTROWITZ, Studien über die Encephalitis und Myelitis des ersten Kindesalters. WESTPHAL's Arch. Bd. II u. III.
40. NAGEOTTE et JAMET, Cyto-diagnostic du liquide céphalo-rachidien dans 45 cas d'affections nerveuses et mentales. Bullet. de la soc. méd. des hôpitaux de Paris, 17, I. 1902.
41. BABINSKY, Tabes hérédo-syphilitique. Bullet. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 24. X. 1902.
42. RAVAUT, Le liquide céphalo-rachidien des hérédo-syphilitiques. Annal. de dermatol. et de Syphilis 1907.
43. — et PONSELLE, Contribution à l'étude clinique et bactériologique des lésions encéphalo-méningés chez les nouveau-nés syphilitiques. Bull. d. la soc. méd. des hôpit. de Paris, 12. I. 1906.
44. TOBLER, Über die Lymphocytose der Cerebrospinalflüssigkeit bei kongenitaler Syphilis und ihre diagnostische Bedeutung. Jahrb. f. Kinderheilk. 1906.

45. Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. I. Ergänzungsbd. 1907.
46. Schridde, Spirochätenbefunde bei einem Falle von kongenitaler Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1905.
47. Simmonds, Über den diagnost. Wert des Spirochätennachweises bei Lues congenita. Münch. med. Wochenschr. 1906.
48. Gierke, Das Verhältnis zwischen Spirochaeten und den Organen kongenital syphilitischer Kinder. ibid.
49. Homén, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Lues hereditaria tarda, spez. des Nervensystems. Arbeit. a. d. pathol.-anatom. Institut d. Univers. Helsingfors. Bd. I, H. 3. 1906.
50. Cruveilhier, Atlas d'anatom. pathol. générale. Paris 1849—64.
51. Virchow, Apoplexie der Neugeborenen. Sitz. d. Würzburg. physiko-med. Gesellschaft v. 21. XII. 1850.
52. —, Desgl. Virchow's Arch. Bd. 55. 1856.
53. Weber, Beiträge zur pathol. Anatom. der Neugeborenen. Kiel 1851.
54. Epstein, Blutungen im frühesten Kindesalter. Österr. Jahrb. für Pädiatrik. 1876.
55. Behrend, Deutsche Zeitschr. für prakt. Medizin. 1878.
56. Mraček, Syphilis haemorrhagica neonatorum. Vierteljahrschr. f. Dermatol. u. Syphilis. 1887.
57. Fischl, Zur Kenntnis der hämorrhag. Diathese hereditär syphilit. Neugeborener. Arch. f. Kinderheilk. 1888.
58. Weyhe, Über die Häufigkeit von Hämorrhagien im Schädel und Schädelinhalt bei Neugeborenen. Diss. Kiel 1889.
59. Döhle, Vortrag a. d. internat. mediz. Kongreß in Berlin 1890.
60. Salomon, Über den Zusammenhang zwischen Pachymeningitis interna chronica und Atrophie bei Säuglingen. Diss. Kiel 1897.
61. Bongartz, Ein Beitrag zur Kasuistik der Hirnhämorrhagien bei hereditärer Syphilis der Neugeborenen. Diss. Kiel 1903.
62. R. Hertwig, Über physiolog. Degeneration bei Actinosphaerium Eichhorni. Nebst Bemerkungen zur Ätiologie der Geschwülste. Festschr. zu Häckel's 70. Geburtstag. Jena 1904.
63. R. Hecker, Neueres zur Pathologie der kongenitalen Syphilis. Vortr. gehalt. a. d. 16. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1899.
64. —, Die Erkennung der fötalen Syphilis. Vortr. gehalt. a. d. 18. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1901.
65. Hutinel et Hudélo, Etude sur les lésions syphilitiques du foie chez les foetus et les nouveaux nés. Arch. d. méd. expér. T. II, 4. 1890.
66. Nissl, Die Bedeutung der Lumbalpunktion für die Psychiatrie. Zentralbl. f. Nervenheilkunde u. Psychiatrie 1904.
67. Merzbacher, Die Beziehung der Syphilis zur Lymphocytose der Cerebrospinalflüssigkeit und zur Lehre von der „meningitischen Reizung". Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psychiatr. 1905.
68. Pappenheim, Atlas der menschl. Blutzellen. Lief. I. Jena 1905.
69. Patella, Rapporti degli endotelii vasali coi grandi leucociti mononucleati del sangue. Vortr. geh. a. d. 14. internat. med. Kongreß in Rom 1904. (Ref. i. d. Nuova Rivista clinico-terapeutica. X. 1904.)

70. DIAMOND, The cellular changes in Tuberculous Leptomeningitis. The american Journal of sciences Bd. 126.
71. Vgl. d. Vortr. v. ORTH, Über Exsudatzellen im allgemeinen und die Exsudatzellen bei verschied. Formen von Meningitis im besond. Deutsche med. Wochenschr. S. 92. 1906.
72. ALZHEIMER, Die Frühform der allgem. progress. Paralyse. Allgem. Ztschr. f. Psychiatr. Bd. 52. 1896.
73. Vgl. bes. NISSL, Zur Histopathologie der paralyt. Rindenerkrankung. Histol. u. histopathol. Arbeiten über d. Großhirnrinde, Bd. I, 1904, und DEGENKOLB, Beiträge zur pathol. Anatomie der kleinen Hirngefäße. Zeitschr. f. Psychiatr., Bd. 59.
74. ALZHEIMER, Histol. Studien zur Differentialdiagnose der progress. Paralyse. NISSL's histol. Arbeiten, Bd. I.
75. M. B. SCHMIDT, Über Gehirnpurpura und hämorrhag. Encephalitis. ZIEGLER's Beiträge, Supplementbd. VII. 1905.
76. SCHMAUS u. ALBRECHT, Über Karyorrhexis. VIRCHOW's Arch., Bd. 138. Suppl. 1895.
77. HAYEM, Études sur les diverses formes d'encéphalite.
78. PARROT, Arch. de physiol. normale et pathol., T. I.
79. WLASSAK, Die Herkunft des Myelins. Arch. f. Entwicklungsmechanik, Bd. VI. 1898.
80. KLEBS, Handbuch der allgem. Pathologie, Bd. II.
81. ORTH, Pathol.-anatom. Diagnostik.
82. LANGERHANS, Grundriß der pathol. Anatomie.
83. SCHMAUS, Akute Myelitis. LUBARSCH-OSTERTAG's „Ergebnisse". 9. Jahrg., I. Abteil. Wiesbaden 1904.
84. BARBACCI e CAMPACCI, Sulle lesioni cadaveriche delle cellule nervose. Rivista di patologia nervosa e mentale. 1897.
85. RAVAUT et PONSELLE, Recherches sur la présence du Spirochaete pallida dans le sang des syphilitiques. Gaz. des hôpit. 31. VII. 1906.
86. SCHAUDINN, Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochäte. Arbeit. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. XX. 1904.
87. F. W. MOTT, Changes in the nervous system produced in chronic trypanosoma infection. The British med. Journal II. 1906.
88. W. SPIELMAYER, Experiment. Tabes bei Hunden. Münch. med. Wochenschr. II. 1906.
89. —, Schlafkrankheit und progressive Paralyse ibid. I. 1907.
90. B. NOCHT und M. MAYER, Trypanosomen als Krankheitsträger. In KOLLE-WASSERMANN's Handbuch der pathog. Mikroorganismen. I. Ergänzungsband, 1907.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.), Naumburg a. S.